

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 許出願公開番号

特開2001-157715

(P2001-157715A)

(43) 公開日 平成13年6月12日 (2001.6.12)

(51) Int.Cl.

A 6 1 M 37/00

識別記号

F I

A 6 1 M 37/00

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 請求項の数10 O L 外国語出願 (全 62 頁)

(21) 出願番号 特願2000-289685(P2000-289685)

(22) 出願日 平成12年9月25日 (2000.9.25)

(31) 優先権主張番号 09/405488

(32) 優先日 平成11年9月24日 (1999.9.24)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 595117091

ベクトン・ディキンソン・アンド・カンパニー

BECTON, DICKINSON AND COMPANY

アメリカ合衆国 ニュー・ジャージー

07417-1880 フランクリン・レイクス

ベクトン・ドライブ 1

(72) 発明者 パートン・エイチ・セイジ, ジュニア

アメリカ合衆国カリフォルニア州94563,

オリンダ, ザンダー・ドライブ 39

(74) 代理人 100099623

弁理士 奥山 尚一 (外2名)

最終頁に続く

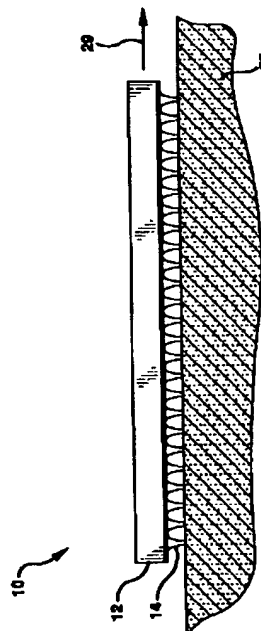
(54) 【発明の名称】 皮膚の擦過に適した方法及び用具

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 物質の経皮的送達又はサンプリングを促進するための角質層を擦過する方法を提供すること。

【解決手段】 装置は、皮膚の角質層を擦過し制御された深さと幅を有する組織内に複数の溝を形成するための微小針を複数含んでいる。微小針は約5〜250ミクロンの長さを持ち、一般には約5〜200ミクロンの長さを持つ。装置は皮膚上を摩擦して擦過部位を調製し、その後経皮送達またはサンプリングの装置が擦過送達部位に適用される。擦過は患者に痛み又は刺激を与えることなく皮膚の透過性及び物質の送達及び抽出速度を高める。

FIG-1



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 患者への物質送達のための方法であって、  
患者の皮膚上の送達部位に微小擦過装置を配置するステップと、ここで、該擦過装置が支持体及び該支持体に結合した複数の微小針を有するものであり、該微小針が実質的に角質層を貫通することなく角質層を擦過し、角質層に侵入する長さを有するものであり、  
該微小擦過装置を移動して該送達部位の角質層を擦過し、物質に対する皮膚の透過性を増加させるステップと、  
該物質を該送達部位に適用し、該物質に角質層を通過させて皮膚内に移動させるステップとを含む方法。

【請求項2】 該微小針のそれぞれが、平な先端を有する実質的に切頭円錐形である請求項1に記載の方法。

【請求項3】 該移動ステップが、微小擦過装置を一方に実質的に直線的に動かし、空間的に隔てられた複数の溝を皮膚上に形成することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項4】 該微小擦過装置を該送達部位に再び設置するステップと、再度該直線にそって該微小擦過装置を動かすステップとをさらに含む請求項3に記載の方法。

【請求項5】 該擦過送達部位が、頂部により隔てられた、実質的に平行な複数の溝を有する皮膚の領域を含む請求項1に記載の方法。

【請求項6】 皮膚の角質層を擦過する装置であって、底面を持つ支持体と、  
該底面に結合し、該底面から実質的に垂直に突出している複数の微小針であって、角質層を実質的に貫通することなく角質層に侵入する長さを有する複数の微小針とを含む装置。

【請求項7】 該微小針が、約50ないし約250ミクロンの長さであり、複数の縦列と横列に配置され、実質的に均一の間隔をおいて配置している請求項6に記載の装置。

【請求項8】 該微小針それぞれが、平な先端を有する実質的に切頭円錐形である請求項6に記載の装置。

【請求項9】 該微小針それぞれが、該支持体から突出し、平な先端を有する複数の側壁を持つ請求項6に記載の装置。

【請求項10】 該側壁それぞれが、隣接する側壁に沿った擦過辺に結合している請求項9に記載の装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚の擦過に適した方法と装置に関する。より具体的には、本発明は物質の経皮的送達又はサンプリングを促進するための角質層を擦過する方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】皮膚は上皮層となる最上成分層を伴う複

数の層から構成されている。皮膚の最外層は、外部分子及び各種物質の体内に入り込んだり、内部物質が体外に流出するのを防ぐ障壁特性が良く知られている角質である。角質は厚さ約10～30ミクロンの、圧縮されたケラチン化細胞残遺物の複雑な構造体である。角質は各種物質による侵入より体を保護し、各種成分の外方向の移動を防ぐ疎水性の膜を形成する。

【0003】角質の天然の不透過性は、多くの医薬品及びその他物質の皮膚を通した投与を阻害する。皮膚の透過性を促進し、皮膚を通過する各種薬物の拡散を高め、薬物を体部により利用可能にする様々な方法及び装置が提案されてきた。典型的には、皮膚の透過性を高めるか、又は薬物の皮膚通過の目的に使用される力又はエネルギーを増加することで、皮膚を通した薬物送達が促進される。

【0004】皮膚透過性を高める複数の方法が提案されており、また各種成功の下に利用されている。従来の機械的方法は、皮膚に繰り返し適用して角質から複数の細胞層を剥がし取る接着性ストリップを利用する。別の方法は、皮膚を擦過するメスブレード又は紙ヤスリの様な擦過器を使用する。これら方法は通常痛み、又は不快感を伴い、皮膚のバリア機能を過度に低下させることで感染のリスクを上げる。

【0005】皮膚透過性を高める別の方法は、各種化学的透過促進剤又はエレクトロポレーションの様な電気エネルギーを利用する。ソノフォレーシスの様な超音波エネルギーやレーザー処理も利用されている。これら方法は、比較的高価な複雑かつエネルギー的に強力な電子装置を必要とする。化学的促進剤は経皮的薬物送達又はサンプリングに適さないことが多い。

【0006】皮膚を通した薬物送達を高めるための方法の1例は、イオントフォレーシス(iontophoresis)である。一般にイオントフォレーシスは皮膚を横切る外部電場を加える。この場にあるイオン分子は、電場の力により皮膚を通過し移動する。イオントフォレーシスを用いた薬物送達の量と速度をコントロールすることは難しい。イオントフォレーシスは長期暴露すると皮膚を損傷することもある。

【0007】音、及び特に超音波エネルギーも皮膚を通した薬物の拡散の増加に利用されている。音エネルギーは、典型的には圧電結晶、又はその他好適な電気機械的装置に電流を通過させて生じる。音エネルギーを利用して薬物送達を促進する為の数多くの試みが提言されてきたが、一般に得られた結果の薬物送達率は低い。

【0008】皮膚を通した薬物送達の別の方法は、角質層を通すマイクロポア又は切開部を形成することである。角質層を貫通(piece)し、薬物を角質層下の組織に送達することで、多量の薬物を効果的に投与することができる。一般に、角質層を貫通するための装置には、上皮に完全に侵入せずに角質層を貫通する長さを有する各

種の微小針又はブレードが含まれる。これら装置の例は、Godshallらの米国特許第5,879,326号、Leeらの米国特許第5,250,023号、及びWO97/48440号に開示されている。

【0009】パルス型レーザー光を使い、重大な切除または下層の上皮を損傷することなく角質層を剥離する経皮的薬物送達も知られている。薬物は続いて剥離域に作用し、上皮を通じ拡散する。

【0010】経皮的薬物投与に関する従来の方法及び装置は、限られた成功しかおさめていない。従って、各種薬物又はその他の物質を経皮的に投与するための改良装置に関する需要は産業界に依然存在している。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明は皮膚を擦過し、特に皮膚の角質層を擦過するための方法及び装置を目的とする。更に発明は、角質層の擦過された領域を通しサンプルを得る、又は薬物あるいは医薬品の様な物質を経皮的に送達するための方法を目的としている。発明の観点の一つは、皮膚の送達部位を調製し、皮膚の角質層を通して体に吸収され、利用されるのに十分な深さまで医薬品を送達するのに適した方法及び装置を目的としている。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明を明瞭にするために、2つの定義をおこなった。侵入(penetrates)とは、本発明に関する場合、体又は基質内に入るがこれを通してしないことを意味する。貫通とは、本発明に関する場合、体又は基質に入りこれを通してすることを意味する。

【0013】従って、発明の第1の目的は患者に痛みを与えることなく、皮膚への刺激を最少にして角質層を効果的に侵入し、それにより体による吸収のために角質下組織を医薬品に対し直接暴露するために方法及び装置を提供する。

【0014】発明の別の目的は、簡便かつ信頼性の高い手段により角質層を擦過するための方法を提供することである。

【0015】発明の別の目的は、皮膚を擦ったときに角質層に侵入し、角質層内に空間的に隔てられた複数の溝を形成せしめる複数の微小針を備えた微小擦過装置を提供することである。

【0016】発明の別の目的は、擦過された皮膚領域を通じ経皮的に複数の薬物を患者に対し同時又は経時的に送達するための装置を提供することである。

【0017】発明の別の目的は、擦過された皮膚組織を通じイオントフォレーシスにより物質を経皮的に送達するための方法を提供することである。

【0018】発明の別の目的は、角質層に侵入するため、及び患者より物質のサンプリングを行うための方法及び装置を提供することである。

【0019】本発明の更に別の目的は、角質層を擦過

し、そして侵入するための複数の微小針を有する装置、及び医薬品の様な物質を微小針に送達する送達装置を提供することである。

【0020】本発明の別の目的は、角質層を貫通することなく角質層内に複数の溝を擦過するための鈍角端を持つ複数の微小針を有する装置を提供することである。

【0021】本発明の更に別の目的は、皮膚の角質層を擦過し、そして侵入するための一列の微小針を有する擦過送達装置にあって、微小針及び擦過された皮膚に物質を向けるためのチャンネルを底表面に有する装置を提供することである。

【0022】本発明の更なる目的は、患者より物質を経皮的に採取するために皮膚を擦過するための1列の微小針を有する微小擦過装置を提供することである。

【0023】本発明の更なる目的は、例えばEKGの様な体内の電気的シグナルを測定することを目的とする、角質層を貫通することなく皮膚のインピーダンスを低下させるための方法及び装置を提供することである。

【0024】発明の上述の目的及びその他の目的は皮膚を擦過して患者の皮膚を通した物質の送達又は採取を促進するための装置を提供することで本質的に達成される。好適な実施態様においては、装置は底表面を持つ平面支持体を含む。複数の微小針は支持体の底表面と接続され、一体化している。微小針は鈍い、平坦な端部、及び皮膚の透過性を増強するための皮膚擦過中に角質層を貫通することなく皮膚の角質層に侵入するのに十分な長さを有している。

【0025】発明の目的及び利点は、更に患者に対する物質の皮内送達に適した方法を提供することで達成される。方法は、平面支持体及び平面支持体に結合した複数の微小針を持つ微小擦過装置を、患者の皮膚の送達部位に設置することを含む。微小針は、角質層を貫通することなく皮膚の角質層に侵入する長さを有している。微小擦過装置は皮膚表面上を動かされ、送達位置上の角質層を擦過し、その後体による吸収のために皮膚を通し移動するための送達部位に物質が提供される。

【0026】発明の目的は、物質の経皮送達又は体からの物質の採取を促進するための、患者皮膚を処理する方法を提供することで達成される。本発明の方法は、複数の微小針を持つ微小擦過装置を患者の皮膚上の送達部位に設置し、角質を擦過する方向に微小擦過装置を移動して擦過域を形成することを含む。擦過域は、微小針による擦過によって皮膚内に形成された、溝の間に頂部を持つ複数の溝を有している。溝は角質層に侵入するが、角質層を通り抜けたり、貫通することはない。

【0027】発明の目的、利点及び多の黙示的特徴は、添付の図面と結びつけ発明の好適実施態様を開示する以下の詳細な説明により明らかになるだろう。

【0028】

【発明の実施の形態】本発明は患者の体部に物質を経皮

的に投与すること、患者の体部より物質を採取すること、又は体部内に作られた電気シグナルの測定を行うことに適した方法と装置を目的とする。より具体的には、発明は患者の皮膚の角質を通しての物質の投与を促進するための角質層の擦過に適した装置及び方法を目的とする。

【0029】ここで使用される擦過という用語は、少なくとも角質層の一部を除去し、皮膚を過剰に刺激することなく、又は感染菌に対する皮膚の防御を損なうことなく皮膚の透過性を増すことを意味する。発明の微小擦過装置は、この結果を達成する皮膚のために皮膚を擦過できる装置である。好適実施態様では、皮膚の擦過は角質層を貫通することなく角質層に侵入する。本明細書で用いる侵入するとは、角質層を完全に通過し近接層に入り込むことなく角質層内に入ることを意味する。貫通するとは、角質層を通過し角質層下の近接層内に入り込むことを意味する。

【0030】本発明の装置及び方法は、体内に作られた電気シグナルを測定するための電気抵抗を減じるための皮膚の調製、患者への医薬品の様な物質の投与、及び患者からの物質の経皮的採取での利用に特に好適である。本明細書において使用される医薬品とは、生物学的活性を有する物質を含む。体膜及び表面、特に皮膚を通し送達することができる好適医薬品の例は抗生物質、抗ウイルス剤、鎮痛剤、麻酔剤、食欲抑制剤、関節炎治療薬、抗抑鬱剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、抗新生物薬、ワクチン（DNAワクチンを含む）等を含む。患者に経皮的に提供できるその他の物質はタンパク質、ペプチド及びその断片を含む。タンパク質及びペプチドは天然に生じ、合成され、又は組換え体により製造できる。体部より採取される物質及び薬剤は、分析物、薬物、糖、体電解質、アルコール、血液ガス等を含む。擦過された皮膚上に測定されるシグナルはEKG及びEEGシグナルを含む。

【0031】発明の方法は、一次的には患者に対する物質の経皮的送達を促進するため、及び患者からの各種作用物質のサンプリングをするための擦過装置を利用した皮膚、及び特に角質層の調製を目的としている。発明の実施態様の一つでは、装置は皮膚上に適用され、移動され又は摩擦され、角質層を実質的に貫通することなく角質層の一部を擦過し、取り除く。装置を外し、次に擦過された領域に能動又は受動的薬物送達装置、又はサンプリング装置、又はシグナル電極が適用される。

【0032】角質層の一部を擦過することによる皮膚の調製は、通常の能動的及び受動的経皮送達装置に比べ、角質層を通した物質の送達速度及び用量を有意に増加することが見いだされている。発明による皮膚の擦過は、能動的送達に関する化学的促進剤の使用に比べ、物質の送達速度の上昇をもたらす。最も顕著な送達増加は、前もって擦過された送達部位上へのイオントフォーシス

(iontophoresis; イオン泳動)により見いだされる。

【0033】本発明の実施態様の幾つかでは、ワクチンが発明の装置及び方法を利用し投与される。発明の微小針装置は、ワクチンの臨床価値を増加する可能性をもったワクチン送達において特有の免疫学的利点を有すると信じられている。複数の針端部が角質層内に侵入することにアジュバント様の刺激効果があることが示唆されている。複数の微小針点による針刺し反応は、単純な急性の炎症反応に比べより良いと信じられている。針刺しは各種細胞及び細胞構造を損傷し、多形核好中球（PMN）及びマクロファージ、並びにIL1、腫瘍壊死因子（TNF）、その他の多くの免疫反応を誘導できる多くの作用物質を誘導することができる。可溶性刺激因子はリンパ細胞の増殖に影響し、ワクチンに対する免疫反応の中心にある。免疫刺激は直接の針細胞相互作用に比例する。

【0034】本発明の微小擦過装置は、擦過された領域におけるワクチンに対する免疫反応の促進に価値がある。擦過された領域上に微小針列により作られた小さな溝は、通常の針により送達されたワクチンに比べ、抗原提示細胞との相互作用に関しワクチン抗原の利用度を高めると信じられている。

【0035】発明の微小針は、単針による単純又は一貫性のない免疫刺激のインパクトを数倍拡大すると信じられている。微小擦過装置はアジュバント様免疫刺激によりワクチンの免疫原性を促進し、増強する。

【0036】薬物送達に対する抵抗を含む皮膚の一次防御特性は、角質層と呼ばれる上皮の最外層内に存在している。一般には、上皮内装は一般に顆粒層、マルピギー層、そして胚芽層とよばれる3層を含んでいる。一度薬物またはその他物質が角質層下に出現すると、実質的に皮膚下層への拡散抵抗はなく、体部により偶発的に吸収される。角質層内への物質の移動を支援することは、幾つかの物質の吸収を促進するための、特に体による幾つかのワクチンの吸収にとって有効な方法である。本発明は、一次的には物質、特に医薬品の、患者による大量の物質又は医薬品のより迅速な吸収を目的とした角質層内への送達を促進するための装置と方法を目的とする。好ましくは、発明の装置は角質層に侵入するが、貫通しない。

【0037】図1を参照すると、発明の微小擦過装置10は、支持体底面より突き出た複数の微小針14を持つ実質的な平面体又は支持体12を含んでいる。一般に支持体は、装置に剛性を提供し、又装置を容易に取り扱えるのに十分な厚さを持つ。あるいは、支持体12の上面にはハンドル又は掴み装置が取り付けることができる。支持体12の寸法は、微小針の長さ、所定面積中の微小針の数、及び患者に投与される物質の量により変わることができる。典型的には、支持体12は約1～4 cm<sup>2</sup>の表面積を持つ。好適実施例では、支持体表面12は約

1 cm<sup>2</sup>の表面積を持つ。

【0038】図1、2及び2Aに示すように、微小針14は支持体12の表面に結合され、支持体の面に対し実質的に垂直に突き出ている。例示の実施態様における微小針は、複数の横列と縦列に配置され、好ましくは均一な間隔をおいている。微小針14は一般には先端部18に向かって伸びた、側面16を持つ角錐型をしている。示されている様に、側面16は断面で見ると一般には凹んだ形をしており、支持体12から先端部18に伸びた曲面を形成する。例示の実施態様では、微小針は実質同じ形と寸法を持つ4つの側面16より形成される。図2に示すように微小針14の側面16は、それぞれ隣り合う側面に連続する相対する側端部を形成し、支持体12より外にむかって突き出た擦過端22を形成する。擦過端22は一般に側面16の形状により、三角形又は台形の擦過を規定する。別の実施態様では、微小針14は、より少ない、又は多い側面より形成することができる。あるいは、微小針は円錐、円錐型又は山形の先端部を持つ円柱、ブレード又はその他切開道具である。

【0039】微小針14は好ましくは鈍端18を有する。一般に先端部18は実質的に平坦であり、支持体14に平行である。先端18は好ましくは良く規定されており、側面16と辺部20にて交わる。辺部20は実質支持体12に平行であり、更に擦過端を規定する。別の実施態様では、辺部20は僅かに丸くなり、側面16と先端部18から平滑な移行を形成する。

【0040】微小擦過装置10及び微小針は投与される物質について非反応性である可塑性材料より作ることができる。好適可塑性材料には、例えば当業者公知の如くポリエチレン、ポリプロピレン、ポリアミド、ポリスチレン、ポリエステル及びポリカーボネートが含まれる。あるいは、微小針はステンレス鋼、タングステン鋼、ニッケル合金、モリブデン、クロム、コバルト、チタン及びその合金の様な金属、又はシリコン、セラミック及びガラスポリマーの様なその他の材料から作ることができる。金属微小針は、当業者公知のダイヤモンドチップ付きミルを用いたシリコンウエハーの写真平板エッチング又はマイクロマシーンに類似の各種技術を利用し製造することができる。

【0041】微小針の長さ及び厚みは、投与される具体的物質及び装置が適用される場所の角質層の厚みに基づき選択される。好ましくは、微小針は角質層を実質的に貫通又は通過すること無く角質層に侵入する。微小針は約5ないし200ミクロンの長さを持つ。典型的には、微小針は約50ないし約200ミクロンの長さを有し、一般的には約75ないし125ミクロンの範囲である。例示の実施態様における微小針は、一般的な角錐形をしており、装置面に対し垂直である。好適実施態様では、微小針は中空である。

【0042】図2に示す如く、典型的には微小針は縦列

及び横列の中で空間的に均一に隔てられ、擦過中に皮膚に接し角質層に侵入するための配置を形成している。微小針間の空間は、皮膚表面又は皮膚組織内に投与される物質により変えることができる。典型的には、微小針の横列は1ミリメートル(mm)当たり約2ないし10の密度が提供される様に横列間が空けられている。一般に、横列は横列内の微小針の空間に対し実質等しい距離だけ離れており、mm<sup>2</sup>当たり約4ないし約100本の針密度を提供する。

10 【0043】皮膚上の送達部位を侵入する方法は、所望位置内の患者の皮膚28に対し微小擦過装置を置く。微小擦過装置は緩慢に皮膚に対し圧迫され、繞いて図1の矢印29により示される様に、皮膚の上を実質直線方向である1方向に側方に押される。微小擦過装置のストロークの長さは、擦過された面積により規定される送達部位の所望サイズに従い変えることができる。送達部位の寸法は目的とする結果を達成するために選択され、送達される物質により変えることができる。例えば送達部位は皮疹または皮膚病の治療のために広い面積をカバーできる。一般に、送達部位に対しワクチンが送達される場合には、微小擦過装置は約5ないし15センチメートル(cm)、好ましくは10cm動かされる。発明の幾つかの実施態様では、微小擦過装置は約4 cm<sup>2</sup>ないし約10 cm<sup>2</sup>の表面積を有する擦過部位を生ずるように動かされる。次に微小擦過装置は皮膚より持ち上げられ、擦過領域が露出され、そして好適な経皮送達装置が擦過領域に適用される。

30 【0044】角質層の擦過の程度は、移動中に微小擦過装置より加えられる圧及び反復回数に依存する。実施態様の1つでは、微小擦過装置は、初めに押しつけた後に皮膚から持ち上げられ、次に実質的に同一場所、位置である出発点まで戻される。次に微小擦過装置は同一方向、同一距離押される。一般に擦過は微小擦過装置を用いて、同一方向に2または3回行われる。一般には、微小擦過器は前後運動よりはむしろ一方向にのみ移動し皮膚上を数回通過させて、皮膚を擦過することが望ましい。別の実施態様では、微小擦過装置は実質角質層を貫通することなく所望の物質の送達を促進するのに好適な深さ角質層を擦過するのに十分な時間、格子状パターン、円形パターン又はその他パターン等打ち付けることができる。

40 【0045】一方向に皮膚28上で微小擦過装置を直線運動させると、図4に示すように組織の一部が除かれ、微小針の各横列に実質対応した皮膚28内の頂部27により隔てられた溝26が形成される。微小針の辺部20、22及び平坦先端部18は単なる切開運動ではない擦過又は摩耗運動を提供し、角質層の一部を取り除き、皮膚内に溝を形成する。微小針14の平坦先端部18の辺部20は溝26の底にある組織の一部を擦過し除き、それらを開口したままにでき、それにより体部による吸

取のための物質の溝内への侵入を可能にする。好ましくは、微小針14は角質層に侵入し、患者に痛み又は不要な不快感を与えることなく擦過域に適用された物質の吸収を可能にするのに十分な深さを持つ溝26を形成するのに十分な長さを有するものである。好ましくは、溝26は角質層を貫通または通過しない。

【0046】角錐型の微小針14の辺部22は、支持体12から先端部18に至る擦過辺を形成する。支持体12に隣接する辺部22は、溝26の間の皮膚により形成される頂部27を擦過し、摩耗する微小針間の擦過面を形成する。溝間に形成された頂部27は僅かに擦過される。

【0047】微小擦過装置は、角質層内の電気抵抗を下げることで体部からの電氣的信号の測定に適した治療部位を皮膚上に調製するのに利用することができる。微小擦過装置は、体部内への吸収に関し、擦過された溝26内及び角質層を通る物質の拡散を可能にするのに十分な時間、送達部位内に物質を受動又は能動経皮的に送達するための送達部位を調製するのに利用できる。送達装置は当業者公知の通常の経皮的送達装置でもよい。送達装置は、送達部位における濃度に対するパッチ内に含まれる送達対象物質の濃度に一次的に依存している、受動的送達パッチでもよい。送達装置はまた、イオントフォレーシス装置又は超音波装置の様な当分野公知の能動的送達装置でもよい。別の実施態様では、擦過部位に適用される装置は体内に発生した電氣的信号を測定するための伝導性パッドである。

【0048】実施態様の1つでは、経皮的送達装置は擦過された送達部位に適用されるイオントフォレーシス薬物送達装置30である。インオントロフェレーゼ装置30は、パッチ32及びコントローラー34を含む。パッチ32は一般に当分野既知の織布又は不織布により作られた軟質メンバーである。パッチ32には、患者の皮膚28にパッチ32が結合する底面の少なくとも一部を覆っている接着層を有する。パッチの底面は、典型的にはゲルの形状であるイオン性医薬品を含むリザーバー38を含む。

【0049】パッチ32は更に、パッチ32を皮膚36に接着結合させた時に患者の皮膚36を通る電極間を結ぶ一対の電流経路も含む。電極はコントローラー34と結合されるリード線40、42に接続される。1つの電極は当分野既知の方法によりリザーバー38に結合される。コントローラー34より電極に直流電流が送達され、リザーバー38に接した電極はその中に含まれるイオン化された医薬品と同じ電荷を形成する。電極から皮膚38を通り他に流れる電流の影響により、医薬品はリザーバー38から経皮的に皮膚36を通過する。この種のイオントフォレーシス送達システムの例は、その全体が引用されることにより本明細書に取り込まれているFlowerの米国特許第5,895,369号、Flower

werの米国特許第5,899,876号、Kupperblattの米国特許第5,882,677号、Flowerらの米国特許第5,873,850号に開示されている。別の実施態様では、送達システムは当分野公知である、いずれか別のタイプの能動的、又は受動的経皮送達システムである。

【0050】発明の別の実施態様では、皮膚は上記方法により角質層が擦過されて調製され、続いて擦過部位に対し吸収又はサンプリング装置が適用される。サンプリング装置は当分野既知の標準的なグルコースサンプリング及びモニタリングパッチの様な通常の装置であろう。別のサンプリング装置を使い、体内の様々な分析物及び薬物を検出することができる。

【0051】発明の擦過装置を使い皮膚を擦過すると、イオントフォレーシス中に皮膚を通した分析物の抽出が促進されることが見いだされた。角質層を貫通することなく皮膚を軽く擦過し侵入すると、未処置の皮膚に比べるとイオントフォレーシスによる特定物質の抽出を3倍増加することができる。擦過は一般的に処置部位を殆ど刺激しないか、全く刺激しない。イオントフォレーシス前に皮膚を擦過すると、擦過なしの場合に比べより低い電流、より短い期間で皮膚より分析物が抽出できる。通常、長期間のイオントフォレーシスは、特に高電流レベルでは軽度から中度の刺激を生ずる。イオントフォレーシス前に皮膚を擦過すると、患者に対するより穏やかなイオントフォレーシス条件、及びより少ない刺激で、同量の物質を抽出することができる。

【0052】別の実施態様では、微小擦過装置は乾燥又は凍結乾燥された医薬品を支持体の上、又は微小針上を含むことができる。乾燥された医薬品は微小針上の、又は微小針間の谷のコーティングとして適用することができる。皮膚擦過中に、医薬品は皮膚の擦過域に移される。微小擦過装置は、医薬品が擦過された送達部位を通過し角質層内に送達されるのに十分な時間、擦過された送達部位に置き続けることができる。微小擦過装置は、微小擦過装置を覆う接着テープ、又はパッチにより皮膚に付着することができる。好ましくは、微小擦過装置は希釈液又は溶媒を利用することなく医薬品が能動的に送達される上記方法により調整された如くの擦過送達部位に付着される。

【0053】別の実施態様では、微小擦過装置が送達部位に付着されている間に蒸留水又は生理食塩水の様な好適溶媒又は希釈液が支持体内の開口部を通り注入され、医薬品を溶解し、再構成できる。溶媒又は希釈液は注射器又はその他容器より注入できる。

【0054】典型的には、微小針は均一間隔で隔てられ配列を形成しており、また実質的に均一な長さ及び幅を有している。別の実施態様では、微小針は様々な深さに皮膚を侵入するために可変長を有する。微小針の長さを変えることで、物質は角質層内の異なる深さに蓄積され、

送達効率を上げることができる。微小針は約50ミクロンないし約250ミクロンの幅の長さを有することができる。別の実施態様では、配列は約50ミクロンないし約150ミクロンの範囲にある複数の長さの微小針を有する。

【0055】微小擦過装置の別の実施態様は図6に例示される。図6の参照では、微小擦過装置50は皮膚を擦過するための微小針54の配列を有する基部52を含む。微小針は、微小針を通過する開口部または通路を持たない実質的に固体である。基部は一般には平坦であるが、別の実施多様ではベース及び擦過面は曲面、凸面又は凹面でも良い。

【0056】接着層56を有する柔軟シート剤が基部52の上面全体に適用され、接着剤によりベースに付着される。図6に見るように、シートはベースの寸法に比べて大きく、両側部を覆うことで装置を患者の皮膚に付着させるための接着暴露面を提供する。取り外し可能なカバーを装置に付着させ、使用時まで微小針を保護することができる。

【0057】図6の参照では、基部52の底面58には底面内に形成された複数のチャンネル60が提供されている。チャンネル60は中央部より外側に向かいベースの辺部52に至る。例示の実施態様では、8本のチャンネルが直線状に例示されているが、別の実施多様ではチャンネルは基部の形状、微小針54の分布に応じ屈曲及び分岐しても良い。医薬品または薬物の様な乾燥又は凍結乾燥された物質はチャンネル内に提供される。

【0058】利用時、基部52が治療を受ける患者の皮膚に適用されることで微小針54が角質層に侵入する。基部は前述の方法に従い皮膚上を摩擦され、皮膚角質の最外側部分を擦過し、それにより角質層内への微小針の侵入及び医薬品の組織内への送達を促進する。次に基部は接着部56により皮膚に付着され、患者への物質送達を目的として医薬品に角質層を通過させる。

【0059】本発明の微小擦過装置は一般には使い捨て型の単回使用装置として設計される。装置は、患者による吸収を目的とした物質送達に適した送達部位を安全かつ効果的に調整するのに利用できる。装置は特にランゲルハンス細胞への提示を目的とした少量のワクチン抗原導入のための皮膚調製に好適である。微小針の長さ、幅及び間隔は、投与される医薬品、又は投与される特定医薬品に関する最適深度までの角質層の侵入の必要性に応じて変えることができる。

【0060】皮内送達装置との組合せ擦過装置を使用することで、皮内経路により単独又は複数の医薬品を少量送達するための有効な方法が提供される。装置の微小針は針の侵入を制限し、通常の針の様に組織内への不要な深度まで侵入することを防止する。微小針は同時に患者に対し痛みがほとんど無く、幾つかのDNAワクチンに共通する皮膚壊死の発生頻度もより低い。送達装置は複

数のワクチン及び医薬品を、医薬品の再調整又は調合なしに同時に投与するための複数のチャンバーを有することができる。角質層内への医薬品の投与は血流への効果的吸収をもたらす、それによりワクチン投与量を減らすことができる。装置は特に安定な乾燥製品であるDNAワクチンに好適である。

【0061】以下の非限定的な実施例により、経皮的送達装置との組合せによる皮膚擦過の利点を例示する。

#### 【0062】

##### 10 【実施例】例1

約1cm<sup>2</sup>の表面積を持つ微小擦過装置に、長さ約250ミクロンの複数の微小針を備えた。微小針を複数の均一な横列と縦列に配置し、約200針/cm<sup>2</sup>の針密度を得た。

【0063】微小擦過装置をモルモットの背中に緩慢に置き、皮膚上を移動して約4cm<sup>2</sup>の擦過面を作った。微小擦過装置で同一路を複数回擦過し、擦過送達部位を作成した。微小擦過装置を外し、商標名EMLAで市販されている固形麻酔クリームを適用した。第2モルモット群では、麻酔クリームを擦過なしに同一部位に適用した。

【0064】局所麻酔薬は、麻酔試験を実施する前1時間皮膚に接触させた。各モルモットについて、処置部位に5分間のコントロールされた刺激を加えた。陰性コントロール群では、実験群の動物では処置を加えられた背中の同一部位にマル印を付けることで処置部位は特定された。コントロール刺激は、処置域を1またはそれ以上の標準的なモノフィラメント（フォンフレイフィラメント）で接触することにより加えた。予備的確認試験を行い、試験での使用に適したフィラメントを1本選択した。それは、無麻酔での収縮反応率が100%であった最も小さいフィラメント（強度刺激が最少）であった。

【0065】処置部位における局所麻酔の強さは、5回の刺激に対し観察された収縮反応の回数を記録し決定された。即ち、5回の刺激で3回の収縮が起きた場合には、麻酔率は100×2/5=40%と解釈した。動物に関する結果は各測定の前平均値である。

【0066】麻酔の強さは、適用後1時間に測定し、その後1時間にわたり10分毎に繰り返した。結果は図7のグラフに示した。結果より、麻酔薬処置後（0時間）擦過送達部位は100%麻酔されたが、未擦過部位は約65%であることが示された。データは更に、合計経過時間30〜40分後も極めて良好な麻酔を示した。

##### 【0067】例2

約200ミクロンの長さの微小針を持つ微小擦過装置を使ってモルモットの皮膚を擦過し、イオントロフェラーゼによる麻酔剤リドカインの送達のための調製を行った。

【0068】イオントフォレーシスパッチを擦過した送達部位に適用し、5分間1.8mAでリドカインを送達



した。擦過しなかったコントロール送達部位についても、同一のリドカインイオントフォレーシス装置を使い5分間処置した。実施例1の収縮法により得た麻酔を図8の図に示す。イオントフォレーシス電流は5分後に切り、1時間にわたり麻酔の強さを測定した。図8のデータに示すように、微小擦過部位にイオントフォレーシスを適用した場合には適用直後より100%の麻酔を得たが、擦過なしのイオントフォレーシスでは麻酔率は50%であった。

【0069】図8のグラフに示したように、擦過部位は擦過なしの部位に比べ高い麻酔率を維持した。

#### 【0070】例3

本実施例は組織内のリドカインの用量を評価する。14Cリドカインを使いスパイクしたパッチを利用して麻酔したヨークシャーピッグにリドカインのイオントフォレーシスを実施した。鋭先端部を有する100ミクロン、平先端部を有する100ミクロン、鋭先端部を有する200ミクロン、または平先端部を有する200ミクロンの長さを持つ異なる微小針を有する4種類の擦過装置を選んだ。

【0071】送達部位は各微小擦過装置により皮膚を擦過してブタに作成し、パッチを使い約1.8mAを加えた。ブタに送達された放射標識リドカインをテープストリップ上に画像化し、パッチ適用部位下の皮膚内についてアッセイした。テープストリップは擦過によりリドカインの送達が促進されることを定量的に示している。

【0072】処置された皮膚を生検し、断片に切り出してから溶解し、液体シンチレーション測定を利用して放射標識リドカインをアッセイした。平均用量は2適用より得た部位の各切片に関する組織用量を平均して決定した。図9に示した結果は、擦過の深度が組織用量に影響する事を示している、擦過なしのコントロールの皮膚に比べ、100ミクロンの擦過装置では約3倍、そして200ミクロンの擦過装置では約7倍増加した。

#### 【0073】例4

本実施例は擦過及び非擦過送達部位へのイオントフォレーゼを利用した麻酔剤送達に及ぼす電流の影響を比較する。送達部位は例1同様に皮膚を擦過し調製された。実施例2同様のイントロフォレーゼ装置を擦過及び非擦過部位に適用し、2mAにリドカインを送達した、同一の擦過及び非擦過部位を作成し、イオントフォレーシス装置を使い4mAにてリドカインを作用させた。図10に示す麻酔率からは、送達に加えられた電流に直接比例すること、そして送達前の皮膚の擦過が全ての電流レベルで麻酔を増加することが示された。

#### 【0074】例5

本実施例はイオントフォレーシスパッチを利用したPTH(1-34)と称される副甲状腺ホルモンの皮下注射について比較する。PTH投与液は100 $\mu$ g/mlに正常生理食塩水を用い調製された。最終肋骨後の背中正

中線をつまみ上げ、弛緩した皮膚半ばに0.25mlを注射し、試験動物皮膚内に25 $\mu$ g投与量を送達した。

【0075】皮膚に適用する直前に2コンパートメント型イオントフォレーシスパッチに薬物液を入れた。パッチは1/32インチの厚みを持つリザーバーと、1.0、2.0又は4.0 $\text{cm}^2$ の作動域を持っている。各パッチに適用する薬液の容積はそれぞれ50、100、及び200 $\mu$ lであった。パッチはナトリウムイオン型の粒子状カチオン交換体であるハイドロゲル内に銀陽極を備えた上部電極コンパートメントを有している。底部薬物リザーバーコンパートメントは、吸収性の1/32インチ厚の親水性多孔性媒体を有している。この2つのコンパートメントは分子量排除膜により隔てられている。これら実験では、0.5mA/ $\text{cm}^2$ の電流を4時間加えた。

【0076】イオントフォレーシスパッチ様の薬液は、10mM酢酸、5mMNaOH及び30%グリセリン中に調製された。

【0077】微小擦過装置は湿潤したエッチング工程によりシリコンウエハーより作られた。微小擦過装置は基部と一体化した固体の微小針の均一な二次元配置を有している。微小針は鋭利な先端部を有し、長さ約200ミクロンの円錐形をしている。微小擦過装置は約1 $\text{cm}^2$ の表面積と約200本の微小針を持っている。皮膚は70%のイソプロピルアルコールで清浄化された。微小擦過装置で清浄にした領域を格子状に15秒間擦り、約4-5 $\text{cm}^2$ の擦過送達域を作成した。少量の皮膚が剥がれたのが観察された。皮膚への刺激は観察されなかった。

【0078】イオントフォレーシスパッチを擦過送達面に適用した。血漿中のPTHの量は4時間モニターされた。結果は、図11のグラフに示す様に皮下注射と同様に経時的にPTHの血液レベルが上昇することが示された。

#### 【0079】例6

本実施例はイオントフォレーシス中の皮膚を通した分析体の抽出に及ぼす微小擦過の効果を示す。本実施例では、ナトリウムフルオロセインを蛍光プローブとして利用し抽出を評価した。抽出は、離乳直後のブタを対象に正常及び擦過部位にイオントフォレーシスを行い測定した。試験条件は、擦過ありのイオントフォレーシス、擦過なしでのイオントフォレーシス、そして擦過なしのイオントフォレーシス無しについて評価した。

#### 【0080】動物の調製

離乳直後のブタを麻酔し、試験域の毛を刈り、生理食塩水で洗浄した。2セットのイオントフォレーシスパッチに使用する部位(各セット1陽極、1陰極)を特定し、印を付けた。第1部位は非擦過のコントロールとし、第2部位は約200ミクロンの長さの針の配置を持つシリコン製の微小擦過装置で5回擦り擦過した。

## 【0081】パッチのデザイン

各イオントフォレーシスのセットは陽極と陰極パッチを含んでいる。陽極パッチは4cm<sup>2</sup>の1/32" Porex (焼結、多孔性ポリエチレン) 上に2cm<sup>2</sup>の銀製金属メッシュを圧着したものである。陰極パッチは4cm<sup>2</sup>の1/32" Porex (焼結、多孔性ポリエチレン) 上の2cm<sup>2</sup>の塩化銀メッシュを含んでいる。いずれのアセンブリーも接着剤でコーティングされたポリエチレン重層により覆われている。各Porexディスクに200μlの正常生理食塩水を加え、パッチを動物の所定位置に適用した。単一Porexディスクは、非擦過、非イオントフォレーシスコントロールとして用いた。全ての実験操作は動物の反対側で繰り返され、従ってそれぞれの例についてNは2である。

## 【0082】インピーダンス及びTEWL

擦過前後について、全てのパッチ設置場所に関し皮下3層皮上皮水消失 (TEWL) 及びインピーダンス測定を行った。TEWLはおよそ10倍も増加し、インピーダンスは35〜60%低下し、擦過によりバリアー機能が低下したことが示された。

## 【0083】実験手順

0時間に、EppsteinらによりDiabetes Technology & Therapeutics, Vol.1, No.1, 1999, pp.21-27にそ

\* パッチISFより抽出されたサンプル  
サンプル最大放出量

部位	擦過		非擦過		コントロール
	陰極	陽極	陰極	陽極	
部位 1	6337	15800	2761	4936	1284
部位 2	5716	12540	1484	3846	1212

サンプル温度 Mm

部位	擦過		非擦過		NO-IONT コントロール
	陰極	陽極	陰極	陽極	
部位 1	0.01007	0.02511	0.00439	0.00784	0.00201
部位 2	0.00908	0.01993	0.00236	0.00611	0.00193
平均	0.00958	0.02252	0.00337	0.00698	0.00197

【0086】幾つかの実施例により本発明を例示したが、特許請求の範囲に規定される発明の範囲より逸脱することなく、様々な変更及び改良が実施できることは当業者により理解されるだろう。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】発明の実施態様の一つによる皮膚上に配置された微小擦過装置の横断面である。

【図2】図1の実施態様の微小擦過装置表面透視図である。

【図2A】微小擦過装置の断面図である。

【図3】微小針の先端を表す、図1の実施態様における微小擦過装置の底面図である。

【図4】皮膚内の擦過溝を示す擦過皮膚の部分断面の透視図である。

【図5】擦過された送達部位上に置かれたイオントフォレーシス装置と、皮膚上の擦過送達部位の側面図であ

\*の概要が示されている方法を使い、動物に6mg/kgのナトリウムフルオロセインを単回投与した(18.1kgのブタに)。注射約7分後に、600マイクロアンペアの電流を各イオントフォレーシスパッチペアに10分間流した。適用終了時に、全てのパッチを外して各パッチより液を抽出し、フルオロセインを分析した。液はまずPorexを遠心分離し、次にメタノール洗浄、そして再度遠心分離して得た。上清を元の付加容積に再生し、SLM Aminco フルオロメータ(励起=493.5nm; 発光=520nm)にて蛍光を測定した。

## 【0084】結果

蛍光の回収率の結果を下表1及び図12のグラフに示す。表1は、各サンプル部位について測定された蛍光蛍光と、得られたサンプル濃度を示している。データは、イオントフォレーシスが受動的抽出に比べフルオロセイン抽出を増加すること、そしてフルオロセインが陰極に比べ陽極により引きつけられることを示している。更に、データは擦過をイオントフォレーシスと組み合わせると、陽極では3倍以上、陰極では2倍以上フルオロセインの抽出を増加させることを示している。

## 【0085】

## 【表1】

\* パッチISFより抽出されたサンプル  
サンプル最大放出量

※る。

【図6】微小擦過針及び乾燥医薬品を示す、別の実施態様における微小擦過装置の底面図である。

【図7】擦過された送達部位と擦過されていない送達部位上への局所麻酔クリームの送達による、麻酔%の比較図である。

【図8】擦過された送達部位と擦過されていない送達部位上へのイオントフォレーシス装置を用いた麻酔の効果を比較する図である。

【図9】微小針の長さ先端部形状に関連した皮膚から吸収される用量を示す図である。

【図10】擦過された送達部位と擦過されていない送達部位上へのイオントフォレーシス装置内の電流に関連した麻酔を比較する図である。

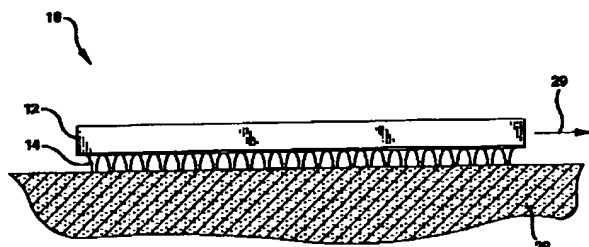
【図11】イオントフォレーシス及び皮下注射によるPTHの血漿濃度を示す図である。

【図12】イオンフォレーシスによるサンプリング部

位から抽出されたフルオロセイン濃度を示す図である。

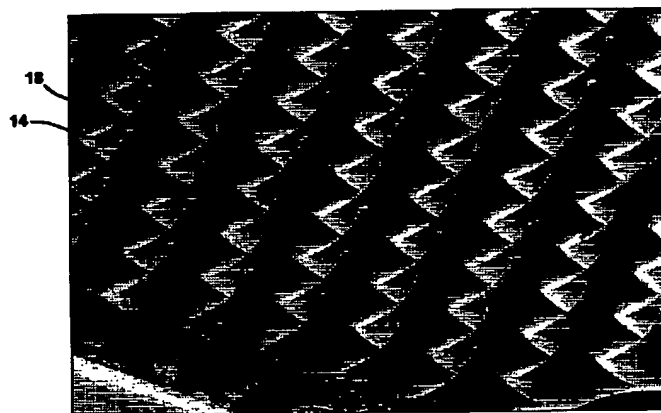
【図1】

FIG-1



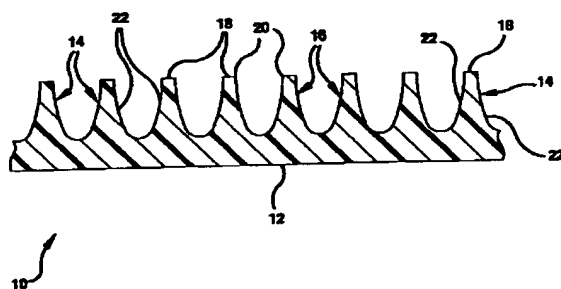
【図2】

FIG-2



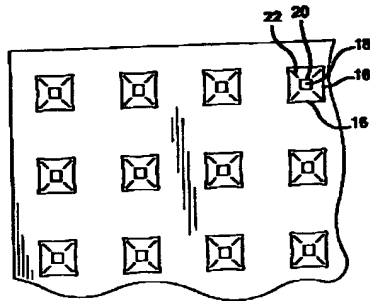
【図2A】

FIG-2A



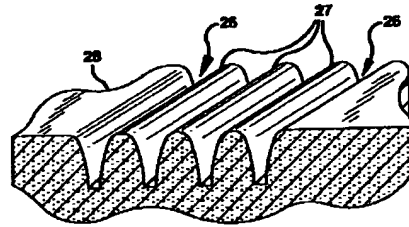
【図3】

FIG-3



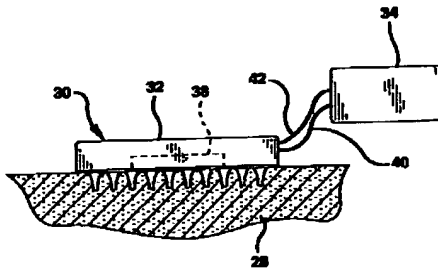
【図4】

FIG-4



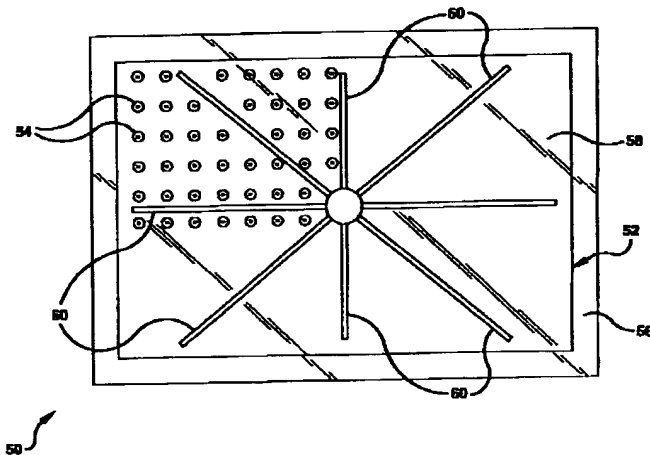
【図5】

FIG-5



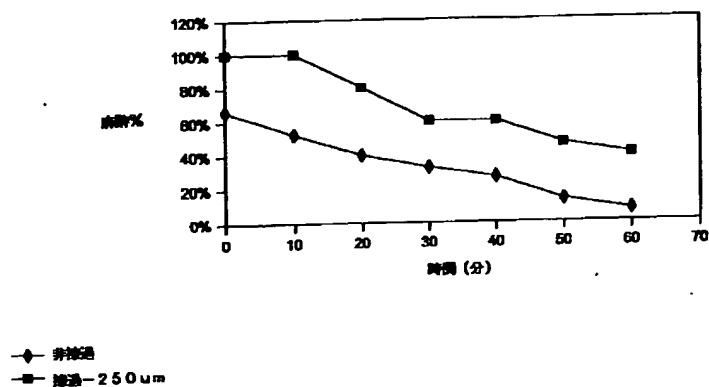
【図6】

FIG-6



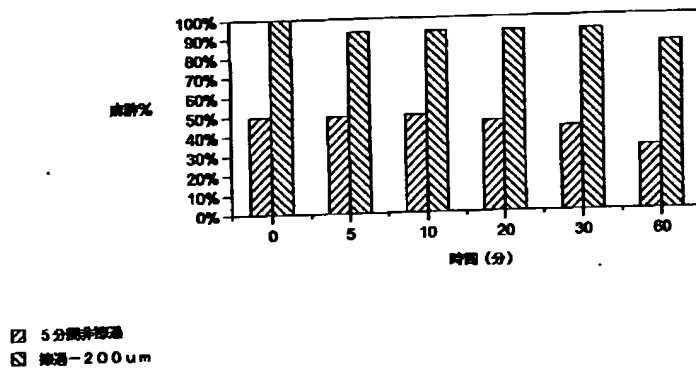
【図7】

FIG-7 EMLA (1時間) - 非透過材料透過



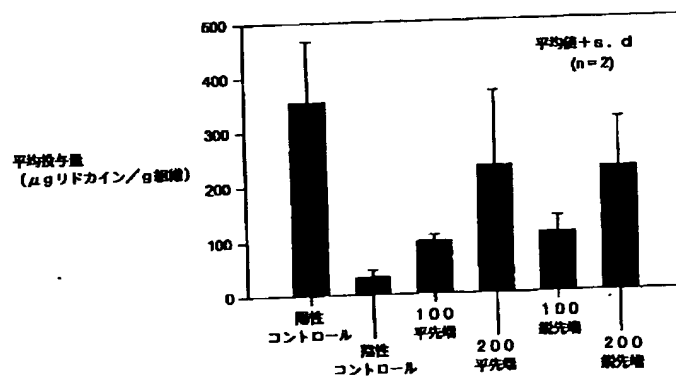
【図8】

FIG-8 5分間のNS適用-非透過材料透過



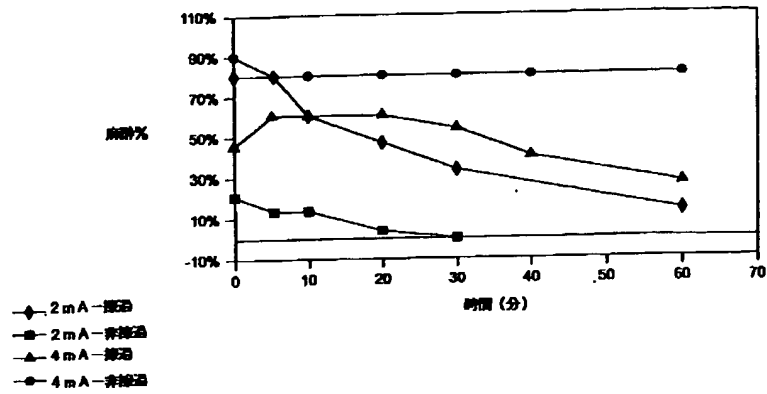
【図9】

FIG-9



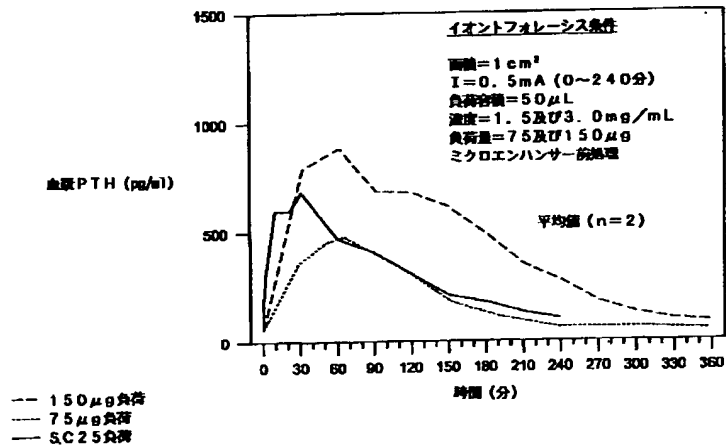
【図10】

FIG-10 電流効果-4対2mA電流、非電流対電流



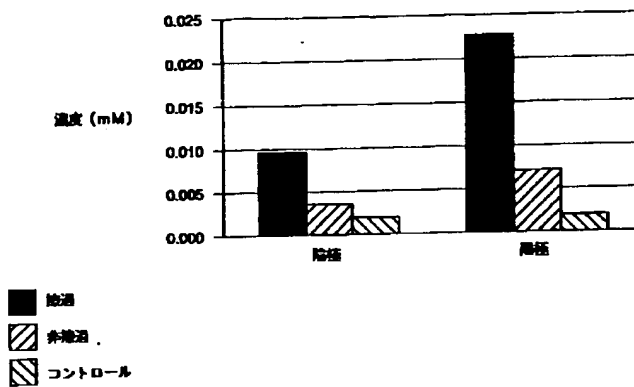
【図11】

FIG-11



【図12】

FIG-12 バッチ1SFからの抽出




---

フロントページの続き

(71)出願人 595117091

1 BECTON DRIVE, FRANKLIN LAKES, NEW JERSEY 07417-1880, UNITED STATES OF AMERICA

(72)発明者 カール・ランドルフ・ボック

アメリカ合衆国ノースカロライナ州27705, ダーラム, ウェルカム・サークル 1334

【外国語明細書】

**1. Title of the Invention**

**METHOD AND DEVICE FOR ABRADING SKIN**

**2. Claims**

1. A method for the delivery of a substance to a patient, said method comprising:

positioning a microabrader at a delivery site on the skin of a patient, said microabrader having a support and a plurality of microneedles coupled to said support, said microneedles having a length to abrade the stratum corneum and to penetrate the stratum corneum substantially without piercing the stratum corneum;

moving said microabrader to abrade the stratum corneum at said delivery site to increase the permeability of the skin to the substance; and

applying said substance to said delivery site to transfer said substance through the stratum corneum and into the skin.

2. The method of claim 1, wherein each of said microneedles has a substantially frustoconical shape terminating in a blunt tip.

3. The method of claim 1, wherein said moving step comprises moving said microabrader in one direction in a substantially straight line to form a plurality of spaced-apart grooves on the skin.



4. The method of claim 3, comprising the further steps of repositioning said microabrader at said delivery site and again moving said microabrader in said straight line.

5. The method of claim 1, wherein said abraded delivery site comprises an area of skin having a plurality of substantially parallel grooves separated by peaks.

6. A device for abrading the stratum corneum of the skin, said device comprising:

a support having a bottom face; and

a plurality of microneedles coupled to and extending substantially perpendicular from said bottom face, said microneedles having a length to penetrate the stratum corneum substantially without piercing the stratum corneum.

7. The device of claim 6, wherein said microneedles are about 50 to about 250 microns in length, are arranged in a plurality of columns and rows, and are substantially uniformly spaced apart.

8. The device of claim 6, wherein each of said microneedles has a substantially frustoconical shape terminating at a blunt tip.

9. The device of claim 6, wherein each of said microneedles has a plurality of side walls extending from said support and terminating at a blunt tip.

10. The device of claim 9, wherein each of said side walls is joined to an adjacent side wall along an abrading edge.

### 3. Detailed Explanation of the Invention

#### Field of the Invention

The present invention relates to a method and device for abrading the skin. More particularly, the invention is directed to a method of abrading the stratum corneum to promote transdermal delivery or sampling of a substance.

#### Background of the Invention

The skin is made up of several layers with the upper composite layer being the epithelial layer. The outermost layer of the skin is the stratum corneum that has well known barrier properties to prevent external molecules and various substances from entering the body and internal substances from exiting the body. The stratum corneum is a complex structure of compacted keratinized cell remnants having a thickness of about 10-30 microns. The stratum corneum forms a hydrophobic membrane to protect the body from invasion by various substances and to prevent the outward migration of various compounds.

The natural impermeability of the stratum corneum inhibits the administration of most pharmaceutical agents and other substances through the skin. Numerous methods and devices have been proposed to enhance the permeability of the skin and to increase the diffusion of various drugs through the skin so that the drugs can be utilized by the body. Typically, the delivery of drugs through the skin is enhanced by either increasing the permeability of the skin or increasing the force or energy used to direct the drug through the skin.

Several methods of enhancing skin permeability have been proposed and used with varying success. The prior mechanical methods use an adhesive strip that is repeatedly applied to the skin to strip numerous layers of cells from the stratum corneum. Other methods use a scraper such as a scalpel blade or sandpaper to abrade the skin. These methods are usually painful or uncomfortable and increase the risk of infection by excessively reducing the skin barrier function.

Other methods of increasing skin permeability use various chemical permeation enhancers or electrical energy such as electroporation. Ultrasonic energy such as sonophoresis and laser treatments has been used. These methods require complex and energy intensive electronic devices that are relatively expensive. The chemical enhancers are often not suitable for transdermal drug delivery or sampling.

One example of a method for increasing the delivery of drugs through the skin is iontophoresis. Iontophoresis generally applies an external electrical field across the skin. Ionic molecules in this field

are moved across the skin due to the force of the electric field. The amount and rate of drug delivery using iontophoresis can be difficult to control. Iontophoresis can also cause skin damage on prolonged exposure.

Sonic, and particularly ultrasonic energy, has also been used to increase the diffusion of drugs through the skin. The sonic energy is typically generated by passing an electrical current through a piezoelectric crystal or other suitable electromechanical device. Although numerous efforts to enhance drug delivery using sonic energy have been proposed, the results generally show a low rate of drug delivery.

Another method of delivering drugs through the skin is by forming micropores or cuts through the stratum corneum. By piercing the stratum corneum and delivering the drug to the tissue below the stratum corneum, many drugs can be effectively administered. The devices for piercing the stratum corneum generally include a plurality of micron-size needles or blades having a length to pierce the stratum corneum without passing completely through the epidermis. Examples of these devices are disclosed in U.S. Patent No. 5,879,326 to Godshall et al.; U.S. Patent No. 5,250,023 to Lee et al.; and WO 97/48440.

Transdermal drug delivery is also known to use pulsed laser light to ablate the stratum corneum without significant ablation or damage to the underlying epidermis. A drug is then applied to the

ablated area and allowed to diffuse through the epidermis.

The prior methods and apparatus for the transdermal administration of drugs have exhibited limited success. Accordingly, a continuing need exists in the industry for an improved device for the transdermal administration of various drugs and other substances.

#### Summary of the Invention

The present invention is directed to a method and device for abrading the skin, and particularly, the stratum corneum of the skin. The invention is further directed to a method of obtaining a sample or for the transdermal delivery of a substance, such as a drug or pharmaceutical agent, through the abraded area on the stratum corneum. One aspect of the invention is directed to a method and device for preparing a delivery site on the skin to enhance the delivery of a pharmaceutical agent through the stratum corneum of the skin to a sufficient depth where the pharmaceutical agent can be absorbed and utilized by the body.

To clarify this invention, two definitions are made. Penetrate, in the context of this invention, shall mean to enter, but not pass through a body or substrate. Pierce, in the context of this invention, shall mean to enter and pass through the body or substrate.

Accordingly, a primary object of the invention is to provide a method and device for efficiently penetrating the stratum corneum substantially without

pain to the patient and with a minimum of irritation to skin, thereby exposing the tissue below the stratum corneum directly to a pharmaceutical agent for absorption by the body.

A further object of the invention is to provide a method for abrading the stratum corneum in a simple and reliable manner.

Another object of the invention is to provide a microabrader device having a plurality of microneedles which when rubbed on the skin penetrate the stratum corneum and form a plurality of spaced-apart grooves in the stratum corneum.

A further object of the invention is to provide a device for delivering a plurality of drugs transdermally through an abraded area of the skin to a patient either simultaneously or sequentially.

Another object of the invention is to provide a method for transdermally delivering a substance through an abraded area of the skin using iontophoresis.

A further object of the invention is to provide a method and device for penetrating the stratum corneum and for the sampling of a substance from a patient.

A still further object of the invention is to provide a device having a plurality of microneedles for abrading and penetrating the stratum corneum and a supply for supplying a substance, such as a pharmaceutical agent, to the microneedles.

Another object of the invention is to provide a device having a plurality of microneedles having a blunt tip for abrading a plurality of grooves into the stratum corneum without piercing the stratum corneum.

Still another object of the invention is to provide an abrader and delivery device having an array of microneedles for abrading and penetrating the stratum corneum of the skin, where the device has a channel in a bottom surface for directing a substance to the microneedles and the abraded skin.

A further object of the invention is to provide a microabrader device having an array of microneedles for abrading the skin to transdermally withdraw a substance from the patient.

A further object of the invention is to provide a method and device for reducing the impedance of the skin without piercing the stratum corneum for measuring the body's internal electrical signals, such as EKG.

These and other objects of the invention are substantially achieved by providing a device for abrading the skin to promote the delivery or withdrawal of a substance through the skin of a patient. In a preferred embodiment, the device comprises a planar support having a bottom surface. A plurality of microneedles is coupled to and integral with the bottom surface of the support. The microneedles have a blunt, flat tip and a length sufficient to penetrate the stratum corneum of the skin without piercing the stratum corneum during abrading of the skin to enhance the permeability of the skin.

The objects and advantages of the invention are further attained by providing a method for intradermal delivery of a substance to a patient. The method comprises positioning a microabrader at a delivery site on the skin of a patient where the microabrader has a

planar support and a plurality of microneedles coupled to the planar support. The microneedles have a length to penetrate the stratum corneum of the skin without piercing the stratum corneum. The microabrader is moved over the surface of the skin to abrade the stratum corneum on the delivery site and thereafter a substance is applied to the delivery site for transferring through the skin for absorption by the body.

The objects of the invention are further attained by providing a method of treating the skin of a patient to enhance transdermal delivery of a substance or the withdrawal of a substance from the body. The method comprises positioning a microabrader with a plurality of microneedles at a delivery site on the skin of the patient and moving the microabrader in a direction to abrade the stratum corneum and form an abraded area. The abraded area has a plurality of grooves formed in the skin by abrasion with the microneedles and a peak between the grooves. The grooves penetrate, but do not pass through or pierce the stratum corneum.

The objects, advantages and other salient features of the invention will become apparent from the following detailed description which, taken in conjunction with the annexed drawings, discloses preferred embodiments of the invention.

#### Detailed Description of the Preferred Embodiments

The present invention is directed to a method and device for preparing the skin for transdermally



administering a substance to the body of a patient, withdrawing a substance from the body of a patient, or making a measurement of an electrical signal generated inside the body. More particularly, the invention is directed to a device and to a method for abrading the stratum corneum to enhance the administering of a substance through the stratum corneum of the skin of a patient.

As used herein, the term abrade refers to removing at least a portion of the stratum corneum to increase the permeability of the skin without causing excessive skin irritation or compromising the skin's barrier to infectious agents. The microabrader of the invention is a device capable of abrading the skin to attain this result. In preferred embodiments, the abrading of the skin penetrates the stratum corneum without piercing the stratum corneum. As used herein, penetrating refers to entering the stratum corneum without passing completely through the stratum corneum into the adjacent layers. Piercing refers to passing through the stratum corneum into the adjacent layers below the stratum corneum.

The device and method of the present invention are particularly suitable for use in preparing skin to reduce the electrical resistance for measuring an electrical signal generated in the body, administering a substance, such as a pharmaceutical agent, to a patient or withdrawing a substance transdermally from a patient. As used herein, a pharmaceutical agent includes a substance having biological activity. Examples of suitable pharmaceutical agents which can be

delivered through the body membranes and surfaces, and particularly the skin, include antibiotics, antiviral agents, analgesics, anesthetics, anorexics, antiarthritics, antidepressants, antihistamines, anti-inflammatory agents, antineoplastic agents, vaccines (including DNA vaccines), and the like. Other substances that can be delivered intradermally to a patient include proteins, peptides and fragments thereof. The proteins and peptides can be naturally occurring, synthesized or recombinantly produced. Substances and agents withdrawn from the body include analytes, drugs, glucose, body electrolytes, alcohol, blood gases, and the like. Signals measured on an abraded skin site include EKG and EEG signals.

The method of the invention is primarily directed to preparing the skin and particularly the stratum corneum using the abrader device for enhancing the delivery of a substance transdermally to a patient and for sampling various agents from the patient. In one embodiment of the invention, the device is applied and moved or rubbed on the skin to abrade and remove a portion of the stratum corneum substantially without piercing the stratum corneum. The device is removed and an active or passive drug delivery device, or sampling device, or signal electrode is then applied over the abraded area.

It has been found that the preparation of the skin by abrading a portion of the stratum corneum provides a significant increase in the rate of delivery and dose of a substance through the stratum corneum compared to conventional active and passive transdermal delivery

devices. Abrasion of the skin according to the invention provides an increased rate of delivery of a substance compared to the use of chemical enhancers for passive delivery. The most notable increase in delivery is found by iontophoresis on a previously abraded delivery site.

In some embodiments of the present invention, a vaccine is administered using the device and method of the invention. The microabrader device of the invention is believed to have a unique immunological advantage in the delivery of vaccines with the potential of increasing the vaccine's clinical value. The penetration of the multiple needle ends into the stratum corneum is suggested as having an adjuvant-like stimulatory effect. The needlestick response from multiple microneedle points is believed more than a simple acute inflammatory response. Needlesticks can cause damage to a variety of cells and cellular architecture, causing the appearance of polymorphonuclear neutrophils (PMN) and macrophages as well as the release of IL1, tumor necrosis factor (TNF) and other agents, which can lead to a number of other immunological responses. The soluble stimulatory factors influence the proliferation of lymphocytes and are central to the immune response to vaccines. The immune stimulation is proportional to the direct needle-cell interaction.

The microabrader of the present invention is valuable in promoting significant immune response to a vaccine in the abraded area. The small grooves created by the microneedle array over the abraded area are

believed to increase the availability of the vaccine antigen for interaction with antigen presenting cells compared to a vaccine deposited by standard needles.

The microneedle array of the invention is believed to magnify several-fold the trivial or inconsequential immune stimulatory impact of a single needlestick. The microabrader facilitates and enhances vaccine immunogenicity by an adjuvant-like immune stimulation.

The primary barrier properties of the skin including the resistance to drug delivery reside in the outermost layer of the epidermis, referred to as the stratum corneum. The inner layers of the epidermis generally include three layers, commonly identified as the stratum granulosum, the stratum malpighii, and the stratum germinativum. Once a drug or other substance appears below the stratum corneum, there is essentially no resistance to diffusion into subsequent layers of the skin and eventual absorption by the body. Helping a substance into the stratum corneum can be an effective method for facilitating absorption of some substances, and particularly some vaccines, by the body. The present invention is primarily directed to a device and method for facilitating delivery of a substance, and particularly a pharmaceutical agent, into the stratum corneum for more rapid absorption of larger quantities of the substance or pharmaceutical agent by the patient. Preferably, the device of the invention penetrates, but does not pierce, the stratum corneum.

Referring to Figure 1, the microabrader device 10 of the invention includes a substantially planar body or support 12 having a plurality of microneedles 14

extending from the bottom surface of the support. The support generally has a thickness sufficient to provide rigidity to the device and to allow the device to be handled easily. Alternatively, a handle or gripping device can be attached to the top surface of the support 12. The dimensions of the support 12 can vary depending on the length of the microneedles, the number of microneedles in a given area and the amount of the substance to be administered to the patient. Typically, the support 12 has a surface area of about 1-4 cm<sup>2</sup>. In preferred embodiments, the support surface 12 has a surface area of about 1 cm<sup>2</sup>.

As shown in Figures 1, 2 and 2A, the microneedles 14 are attached to the surface of the support 12 and extend substantially perpendicular to the plane of the support 12. The microneedles in the illustrated embodiment are arranged in a plurality of rows and columns and are preferably spaced apart a uniform distance. The microneedles 14 have a generally pyramid shape with sides 16 extending to a tip 18. The sides 16 as shown have a generally concave profile when viewed in cross-section and form a curved surface extending from the support 12 to the tip 18. In the embodiment illustrated, the microneedles are formed by four sides 16 of substantially equal shape and dimension. As shown in Figure 2, each of the sides 16 of the microneedles 14 have opposite side edges contiguous with an adjacent side and form a scraping edge 22 extending outward from the support 12. The scraping edges 22 define a generally triangular or trapezoidal scraping surface corresponding to the shape

of the side 16. In further embodiments, the microneedles 14 can be formed with fewer or more sides. Alternatively, the microneedles can be conical, cylindrical with conical or pointed tips, blades, or other cutting devices.

The microneedles 14 preferably terminate at blunt tips 18. Generally, the tip 18 is substantially flat and parallel to the support 14. The tip 18 preferably forms a well defined, sharp edge 20 where it meets the sides 16. The edge 20 extends substantially parallel to the support 12 and defines a further scraping edge. In further embodiments, the edge 20 can be slightly rounded to form a smooth transition from the sides 16 to the tip 18.

The microabrader device 10 and the microneedles can be made from a plastic material that is non-reactive with the substance being administered. Suitable plastic materials include, for example, polyethylene, polypropylene, polyamides, polystyrenes, polyesters, and polycarbonates as known in the art. Alternatively, the microneedles can be made from a metal such as stainless steel, tungsten steel, alloys of nickel, molybdenum, chromium, cobalt, titanium, and alloys thereof, or other materials such as silicon, ceramics and glass polymers. Metal microneedles can be manufactured using various techniques similar to photolithographic etching of a silicon wafer or micromachining using a diamond tipped mill as known in the art.

The length and thickness of the microneedles are selected based on the particular substance being

administered and the thickness of the stratum corneum in the location where the device is to be applied. Preferably, the microneedles penetrate the stratum corneum substantially without piercing or passing through the stratum corneum. The microneedles can have a length up to about 250 microns. Suitable microneedles have a length of about 5 to 200 microns. Typically, the microneedles have a length of about 50 to about 200 microns, and generally in the range of about 75 to 125 microns. The microneedles in the illustrated embodiment have a generally pyramidal shape and are perpendicular to the plane of the device. In preferred embodiments, the microneedles are solid members. In alternative embodiments, the microneedles can be hollow.

As shown in Figure 2, the microneedles are typically spaced apart uniformly in rows and columns to form an array for contacting the skin and penetrating the stratum corneum during abrasion. The spacing between the microneedles can be varied depending on the substance being administered either on the surface of the skin or within the tissue of the skin. Typically, the rows of microneedles are spaced in rows to provide a density of about 2 to about 10 per millimeter (mm). Generally, the rows are spaced apart a distance substantially equal to the spacing of the microneedles in the row to provide a needle density of about 4 to about 100 needles per mm<sup>2</sup>.

The method of preparing a delivery site on the skin places the microabrader against the skin of the patient in the desired location. The microabrader is

gently pressed against the skin and then pushed laterally in one direction in a substantially linear direction over or across the skin as indicated by the arrow 29 in Figure 1. The length of the stroke of the microabrader can vary depending on the desired size of the delivery site defined by the abraded area. The dimensions of the delivery site are selected to accomplish the intended result and can vary depending on the substance being delivered. For example, the delivery site can cover a large area for treating a rash or skin disease. Generally, the microabrader is moved about 5 to 15 centimeters (cm), and preferably about 10 cm when a vaccine is to be delivered to the delivery site. In some embodiments of the invention, the microabrader is moved to produce an abraded site having a surface area of about 4 cm<sup>2</sup> to about 10 cm<sup>2</sup>. The microabrader is then lifted from the skin to expose the abraded area and suitable transdermal delivery device is applied to the abraded area.

The extent of the abrasion of the stratum corneum is dependent on the pressure applied during movement and the number of repetitions with the microabrader. In one embodiment, the microabrader is lifted from the skin after making the first pass and placed back onto the starting position in substantially the same place and position. The microabrader is then pushed a second time in the same direction and for the same distance. Generally, two to three passes are made with the microabrader in the same direction. Generally, it is desirable to abrade the skin by making several passes on the skin by moving the microabrader only in one



direction rather than in a back and forth motion. In further embodiments, the microabrader can be swiped in a grid-like pattern, a circular pattern, or in some other pattern for a time sufficient to abrade the stratum corneum a suitable depth to enhance the delivery of the desired substance substantially without piercing the stratum corneum.

The linear movement of the microabrader across the skin 28 in one direction removes some of the tissue to form grooves 26, separated by peaks 27 in the skin 28 corresponding to substantially each row of microneedles as shown in Figure 4. The edges 20, 22 and the blunt tip 18 of the microneedles provide a scraping or abrading action to remove a portion of the stratum corneum to form a groove or furrow in the skin rather than a simple cutting action. The edges 20 of the blunt tips 18 of the microneedles 14 scrape and remove some of the tissue at the bottom of the grooves 26 and allows them to remain open, thereby allowing the substance to enter the grooves for absorption by the body. Preferably, the microneedles 14 are of sufficient length to penetrate the stratum corneum and to form grooves 26 having sufficient depth to allow absorption of the substance applied to the abraded area without inducing pain or unnecessary discomfort to the patient. Preferably, the grooves 26 do not pierce or extend through the stratum corneum.

The edges 22 of the pyramid shaped microneedles 14 form scraping edges that extend from the support 12 to the tip 18. The edges 22 adjacent the support 12 form scraping surfaces between the microneedles which scrape

and abrade the peaks 27 formed by the skin between the grooves 26. The peaks 27 formed between the grooves generally are abraded slightly.

The microabrader can be used to prepare a treatment site for measuring electrical signals from the body on the skin by reducing the electrical resistance in the stratum corneum. The microabrader can also be used to prepare a delivery site for the passive or active transdermal delivery of a substance into the delivery site for a time sufficient to allow the substance to diffuse into the abraded grooves 26 and through the stratum corneum for absorption into the body. The delivery device can be a conventional transdermal delivery device as known in the art. The delivery device can be a passive delivery patch relying primarily on the concentration of the substance to be delivered contained in the patch relative to the concentration in the delivery site. The delivery device can also be an active delivery device such as an iontophoretic device or an ultrasonic device, as known in the art. In a further embodiment, the device applied to the abraded site is a conducting pad for measuring electrical signals generated within the body.

In one embodiment, the transdermal delivery device is an iontophoretic drug delivery device 30 that is applied to the abraded delivery site. The iontophoretic device 30 includes a patch 32 and a controller 34. The patch 32 is generally a flexible member made of woven or non-woven textiles as known in the art. The patch 32 includes an adhesive layer covering at least a portion of the bottom surface to

attach the patch 32 to the skin 28 of the patient. The bottom surface of the patch includes a reservoir 38 containing an ionic pharmaceutical agent that is typically in the form of a gel.

The patch 32 further contains a pair of electrodes that are positioned for contact with the skin 36 to provide an electric current path between the electrodes through the skin 36 of the patient when the patch 32 is adhesively attached to the skin 36. The electrodes are connected to leads 40, 42 that are coupled to the controller 34. One electrode is coupled to the reservoir 38 in a conventional manner as known in the art. A direct current is supplied from the controller 34 to the electrodes so that the electrode in contact with the reservoir 38 assumes the same charge as the ionized pharmaceutical contained therein. The influence of the electric current passing through the skin 36 from one electrode to the other causes the pharmaceutical agent from the reservoir 38 to pass transdermally through the skin 36. Examples of this kind of iontophoretic delivery system are disclosed in U.S. Patent No. 5,895,369 to Flower, U.S. Patent No. 5,899,876 to Flower, U.S. Patent No. 5,882,677 to Kupperblatt, and U.S. Patent No. 5,873,850 to Flower et al., all of which are hereby incorporated by reference in their entirety. In further embodiments, the delivery system can be another type of active or passive transdermal delivery system as known in the art.

In a further embodiment of the invention, the skin is prepared by abrading the stratum corneum according to the above method and an absorption or sampling

device is then applied to the abraded site. The sampling device may be a conventional device such as a standard glucose sampling and monitoring patch as known in the art. Other sampling devices can be used to detect various analytes and drugs in the body.

It has been found that abrading the skin with the abraders of the invention enhances extraction of analytes through the skin during iontophoresis. Lightly abrading the skin to penetrate without piercing the stratum corneum can result in a three-fold enhancement of extraction of certain substances by iontophoresis compared to untreated skin. The abrasion generally produces little or no irritation at the treatment site. Abrading the skin prior to iontophoresis allows extraction of analytes from the skin with lower currents and shorter durations than can be obtained without abrasion. Normally, long periods of iontophoresis, especially at high current levels, can cause mild to moderate irritation. Abrading the skin prior to iontophoresis enhances the extraction of the same amount of a substance with milder iontophoretic conditions and less irritation to the patient.

In further embodiments, the microabrader can include a dried or lyophilized pharmaceutical agent on the support or on the microneedles. The dried pharmaceutical agent can be applied as a coating on the microneedles or in the valleys between the microneedles. During abrasion of the skin, the pharmaceutical agent is transferred to the abraded area of the skin. The microabrader can remain in place on the abraded

delivery site for a sufficient time to allow the pharmaceutical agent to pass through the abraded delivery site into the stratum corneum. The microabrader can be attached to the skin by an adhesive tape or patch covering the microabrader. Preferably, the microabrader is attached to the abraded delivery site as prepared by the above method where the pharmaceutical agent is passively delivered without the use of a diluent or solvent.

In further embodiments, a suitable solvent or diluent such as distilled water or saline solution can be injected through an opening in the support to solubilize and reconstitute the pharmaceutical agent while the microabrader is attached to the delivery site. The solvent or diluent can be injected from a syringe or other container.

Typically, the microneedles are uniformly spaced apart to form an array and have a substantially uniform length and width. In a further embodiment, the microneedles have varying lengths to penetrate the skin at different depths. Varying the length of the microneedles allows the substance to be deposited at different depths in the stratum corneum and can increase the effectiveness of the delivery. The microneedles can have lengths ranging from about 50 microns to about 250 microns. In other embodiments, the array can have microneedles of several lengths ranging from about 50 microns to about 150 microns.

A further embodiment of the microabrader device is illustrated in Figure 6. Referring to Figure 6, the microabrader device 50 includes a base 52 having an

array of microneedles 54 for abrading the skin. The microneedles are substantially solid with no openings or passages through the microneedles. The base is generally flat, although in further embodiments the base and the abrading surface can be curved, convex or concave.

A flexible sheet material having an adhesive layer 56 is applied over the upper surface of the base 52 and is attached to the base by the adhesive. As shown in Figure 6, the sheet is larger than the dimension of the base and overlaps on each of the sides to provide an exposed area of adhesive for attaching the device to the skin of a patient. A removable cover can be attached to the device to protect the microneedles until ready for use.

Referring to Figure 6, the bottom surface 58 of the base 52 is provided with a plurality of channels 60 formed in the bottom surface. The channels 60 extend from the center outwardly toward the edges of the base 52. In the embodiment illustrated, eight channels are illustrated, although additional channels can be provided. The channels 60 are illustrated as being straight, although in further embodiments, the channels can be curved and branched depending on the dimension of the base 52, the distribution of the microneedles 54. A dried or lyophilized substance, such as a pharmaceutical agent or drug can be provided in the channels.

In use, the base 52 is applied to the skin of the patient being treated so that the microneedles 54 penetrate the stratum corneum. The base is rubbed on

the skin according to the method previously discussed to abrade the outermost portion of the stratum corneum of the skin and thereby enhance the penetration of the microneedles into the stratum corneum and the delivery of the pharmaceutical agent to the tissue. The base is then attached to the skin by the adhesive 56 to allow the pharmaceutical agent to pass through the stratum corneum for delivering the substance to the patient.

The microabrader device of the invention is generally designed to be a disposable, single-use device. The device can be used safely and effectively for preparing the delivery site for delivery of a substance for absorption by a patient. The device is particularly suitable for preparing the skin for introducing small amounts of a vaccine antigen for presentation to the Langerhans cells. The length, width and spacing of the microneedles can vary depending on the pharmaceutical agent being administered or required to penetrate the stratum corneum to the optimum depth for the specific pharmaceutical agent being administered.

The microabrader used in conjunction with an intradermal delivery device provides a reliable way to deliver individual and multiple pharmaceutical agents in small doses by an intradermal route. The microneedles of the device limit the penetration of the needles to prevent inadvertent deep penetration into the tissue as in conventional needles. The microneedles are also less painful to the patient and exhibit a lower incidence of skin necrosis common with some DNA vaccines. The delivery device can have

multiple chambers to administer multiple vaccines and pharmaceutical agents simultaneously without reformulation or combination of the pharmaceutical agents. Administering the pharmaceutical agents into the stratum corneum provides efficient absorption into the bloodstream, thereby reducing the dose of the vaccine. The device is particularly suitable for DNA vaccines that may be a stable dry product.

The following non-limiting examples demonstrate the advantages of abrading the skin in combination with transdermal delivery devices.

#### **EXAMPLE 1**

A microabrader having a surface area of about 1 cm<sup>2</sup> is provided with a plurality of microneedles having a length of about 250 microns. The microneedles were arranged in a plurality of uniform rows and columns to provide a needle density of about 200 needles per cm<sup>2</sup>.

The microabrader was gently placed on the back of guinea pigs and moved across the skin to produce an abraded area of about 4 cm<sup>2</sup>. The microabrader was scraped along the same path several times to produce an abraded delivery site. The microabrader was removed and a commercially available anesthetic cream sold under the trademark EMLA was applied. The anesthetic cream was applied to a second group of guinea pigs in the same location without abrading.

The topical anesthetic was allowed to contact the skin for one hour before conducting the test for anesthesia. Each guinea pig received five controlled stimuli on the treatment site. In the negative control



group, the test site was defined by a similar circle drawn in the same area of the back that was treated in the experimental animals. The controlled stimuli consisted of touching the treated areas with one or more standard monofilaments (von Frey filaments). Preliminary validation studies were conducted to select one filament for use in the testing. This was the smallest filament (least intense stimulus) that would produce twitches with a 100% response rate with no anesthetic. The 4.08 gauge filament was selected and used in these tests.

The degree of topical anesthesia in the treated site was determined by recording the number of twitches observed in response to five stimuli to the site. The anesthesia was calculated as the percent of stimuli not eliciting a response. Thus, five stimuli to a site which produced three twitches translates to a percent anesthesia of  $100 \times 2/5 = 40\%$ . The results for the animals were averaged for each determination.

The degree of anesthesia was measured after the one hour application and repeated every 10 minutes for another hour. The results are shown in the graph of Figure 7. The results show that after treatment with the anesthetic (time 0) the abraded delivery site exhibited 100% anesthesia compared to about 65% for the unabraded site. The data also shows very good anesthesia after a total elapsed time of 30-40 minutes.

#### EXAMPLE 2

A microabrader having microneedles of about 200 microns in length was used to abrade the skin of guinea

pigs in preparation for delivery of the anesthetic lidocaine by iontophoresis.

Iontophoresis patches were applied to the abraded delivery site to deliver lidocaine for 5 minutes at 1.8 mA. The control delivery sites without abrasion were treated with an identical lidocaine iontophoresis device for 5 minutes. The anesthesia obtained by the twitch method of Example 1 is presented in the graph of Figure 8. The iontophoresis current was discontinued after 5 minutes and the extent of anesthesia measured for 1 hour. As shown by the data of Figure 8, iontophoresis applied to a microabrasion site attained 100% anesthesia immediately after application, while the same iontophoresis without abrading attained about 50% anesthesia.

As shown in the graph of Figure 8, the abraded site maintained a higher percent anesthesia than the site without abrasion.

### EXAMPLE 3

This example evaluates the dose of lidocaine in the tissue. Lidocaine iontophoresis was conducted on anesthetized Yorkshire pigs using patches spiked with  $^{14}\text{C}$  lidocaine. Four abraders were selected having different microneedle lengths and shapes as follows: 100 microns with sharp points; 100 microns with blunt, flat tips; 200 microns with sharp points; and 200 microns with blunt, flat tips.

A delivery site was prepared on the pigs by abrading the skin with each of the microabraders and the patches were applied at about 1.8 mA. The

radiolabeled lidocaine that was delivered to the pig was imaged on tape strips and assayed in the skin underlying the patch application site. The tape strips qualitatively show enhancement of lidocaine delivery with abrasion.

The treated skin was biopsied and cut into sections that were then dissolved and assayed for radiolabeled lidocaine with liquid scintillation counting. The average doses were determined by averaging the tissue doses for each section of the sites from the two applications. The results shown in Figure 9 indicate that the abrader length affects the tissue dose. Compared to the control skin without abrasion, the enhancement was about three times for the 100-micron abraders, and about seven times for the 200-micron abraders.

#### EXAMPLE 4

This example compares the effects of the current on the delivery of the anesthetic using iontophoresis on abraded and unabraded delivery sites. Delivery sites were prepared by abrading the skin as in Example 1. An iontophoretic device as in Example 2 was applied to an abraded site and to an unabraded site to apply lidocaine at 2 mA. Identical abraded and unabraded delivery sites were prepared and the lidocaine applied using the iontophoretic device at 4 mA. The percent anesthesia as shown in Figure 10 indicates that the delivery is directly proportional to the applied current and that abrading the skin prior to delivery increases anesthesia at all current levels.

**EXAMPLE 5**

This example compares the subcutaneous injection of a Parathyroid hormone referred to as PTH(1-34) with delivery by an iontophoretic patch. PTH dosing solutions were prepared at 100 µg/ml in normal saline. A 25 µg dose was delivered to the test animal as a 0.25 ml injection into pinched loose skin halfway down the dorsal mid-line posterior to the last rib.

A two-compartment style iontophoretic patch was loaded with a solution of the drug immediately prior to applying to the skin. The patches had a 1/32-inch thick reservoir and an active area of 1.0, 2.0 or 4.0 cm<sup>2</sup>. The volume of the drug solution applied to each patch was 50, 100 and 200 µl, respectively. The patches contained an upper electrode compartment with a silver anode in a hydrogel with a particulate cation exchange material in the sodium ion form. The lower drug reservoir compartment had an absorbent 1/32 inch thick hydrophilic porous medium. The two compartments were separated by a size exclusion membrane. The current for these experiments was applied for 4 hours at 0.5 mA/cm<sup>2</sup>.

The drug solution for the iontophoretic patch was prepared in 10 mM acetic acid, 5 mM NaOH and 30% glycerin.

The microabraders were made by a wet etching process from a silicon wafer. The microabraders were uniform two-dimension arrays of solid microneedles integral with a base. The microneedles had sharp

points and a conical shape with a length of about 200 microns. The microabrader had a surface area of about 1 cm<sup>2</sup> and about 200 microneedle points. The skin was cleaned with 70% isopropyl alcohol. The microabrader was swiped over the cleaned area in a grid-like pattern for about 15 seconds to produce an abraded delivery site of about 4-5 cm<sup>2</sup>. A small amount of skin was observed flaking off. No skin irritation was observed.

The iontophoretic patches were applied over the abraded delivery site. The amount of PTH in the plasma was monitored over a period of 4 hours. The results as shown in the graph of Figure 11 indicate a similar increase in PTH blood levels over time compared to subcutaneous injection.

#### EXAMPLE 6

This example demonstrates the effect of microabrasion on the extraction of analytes through the skin during iontophoresis. In this example, the extraction was evaluated using sodium fluorescein as a fluorescent probe. The extraction was measured from a weanling swine using iontophoresis on normal and abraded sites. Test conditions were evaluated on sites with iontophoresis with abrasion, iontophoresis without abrasion, and no iontophoresis with no abrasion.

Animal preparation: A weanling swine was anesthetized and the test area on its side was clipped and washed with saline. Sites for two sets of iontophoretic patches (one anode and one cathode in each set) were identified and marked. The first site served as the non-abraded control, and the second site

was abraded using five light passes with a silicon micro-abrader having an array of microneedles of about 200 microns in length.

**Patch Design:** Each iontophoretic set comprised an anode and a cathode patch. The anode patch consisted of a 2 cm<sup>2</sup> silver metal mesh pressed onto 4 cm<sup>2</sup> of 1/32" Porex (sintered, porous polyethylene). The cathode patch consisted of a 2 cm<sup>2</sup> chlorided silver mesh with 4 cm<sup>2</sup> of 1/32" Porex. Each assembly was covered with an overlay of adhesive-coated polyethylene. 200 microliters of normal saline was added to each Porex disc, and the patches were applied to the sites on the animal. A single Porex disc was used as a non-abraded, non-iontophoretic control. The entire experimental procedure was repeated on the other side of the animal to give an N of 2 for each case.

**Impedance and TEWL:** Triplicate Transcutaneous Epidermal Water Loss (TEWL) and Impedance determinations were made on all sites designated for patch placement before and after abrasion. TEWL increased by approximately 10-fold and impedance was reduced by 35-60% indicating that the skin barrier function was reduced by abrasion.

**Experimental procedure:** At time zero, the animal was given a bolus injection of 6 mg/kg sodium fluorescein (in an 18.1 kg swine) using the procedure outlined by Eppstein et al. in *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 1, No. 1, 1999, pp. 21-27. Approximately 7 minutes after injection, 600 microamps of current was passed through each iontophoretic patch pair for 10 minutes. At the end of the application,

all patches were removed and the fluid from each patch was extracted and analyzed for fluorescence. Fluid was removed from the Porex by centrifugation followed by a methanol wash and a second centrifugation. The supernatant was reconstituted to the original load volume and fluorescence was determined on SLM Aminco Fluorimeter (excitation = 493.5 nm; emission = 520 nm).

**Results:** Fluorescein recovery results are shown in Table 1 below and the graph of Figure 12. Table 1 shows the measured fluorescence emission and the concentration of samples obtained at each sampling site. The data show that iontophoresis increases extraction of fluorescein relative to passive extraction, and fluorescein is preferentially driven in the anode relative to the cathode. Moreover, the data show that abrasion in combination with iontophoresis enhances extraction of fluorescein more than three-fold in the anode and two-fold in the cathode.

TABLE 1

**Samples Extracted from Patches ISF**  
**Samples Max Emission**

	Abraded		Non-Abraded		Control
	<u>Cathode</u>	<u>Anode</u>	<u>Cathode</u>	<u>Anode</u>	
Side 1	6337	15800	2761	4936	1264
Side 2	5716	12540	1484	3846	1212

**Samples Conc. Mm**

	Abraded		Non-Abraded		NO-IONT
	<u>Cathode</u>	<u>Anode</u>	<u>Cathode</u>	<u>Anode</u>	<u>Control</u>
Side 1	0.01007	0.02511	0.00439	0.00784	0.00201
Side 2	0.00908	0.01993	0.00236	0.00611	0.00193

AVG      0.00958   0.02252   0. 0337   0.00698   0.00197

While several embodiments have been shown to illustrate the present invention, it will be understood by those skilled in the art that various changes and modifications can be made therein without departing from the scope of the invention as defined in the appended claims.

#### 4. Brief Description of the Drawings

The following is a brief description of the drawings, in which:

Figure 1 is an end view of a microabrader positioned on the skin in accordance with one embodiment of the invention;

Figure 2 is a perspective view of the microabrader surface in the embodiment of Figure 1;

Figure 2A is a cross-sectional side view of the microabrader;

Figure 3 is a bottom view of the microabrader in the embodiment of Figure 1 showing the tips of the microneedles;

Figure 4 is a perspective view in partial cross-section of the abraded skin showing the abraded grooves in the skin;

Figure 5 is a side view of the abraded delivery site on the skin with an iontophoretic device placed on the abraded delivery site;



Figure 6 is a bottom view of the microabrader in a further embodiment, showing the microabrader needles and a dry pharmaceutical agent;

Figure 7 is a graph comparing the percentage of anesthesia by delivery of a topical anesthetic cream on abraded and unabraded delivery sites;

Figure 8 is a graph comparing the effects of an anesthetic using an iontophoretic device on abraded and unabraded delivery sites;

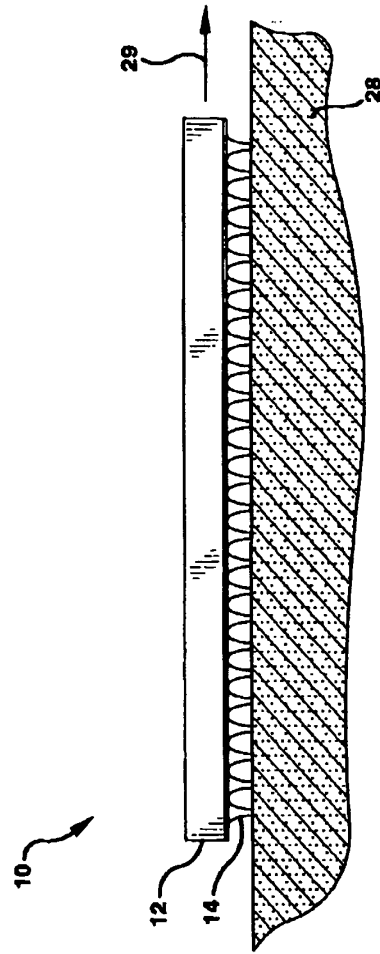
Figure 9 is a graph showing the dose absorbed by the skin in relation to the microabrader needle length and shape of the tip;

Figure 10 is a graph comparing the anesthesia in relation to the current in an iontophoretic device on abraded and unabraded sites;

Figure 11 is a graph showing the plasma concentration of PTH by iontophoresis and subcutaneous injection; and

Figure 12 is a graph showing concentration of fluorescein extracted from sampling sites by iontophoresis.

FIG-1



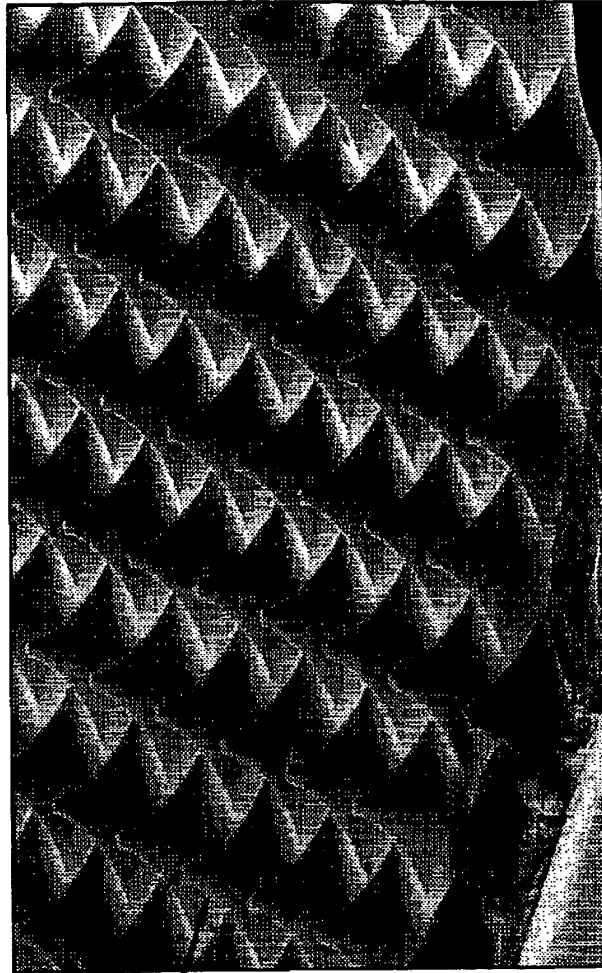


FIG-2

18

14

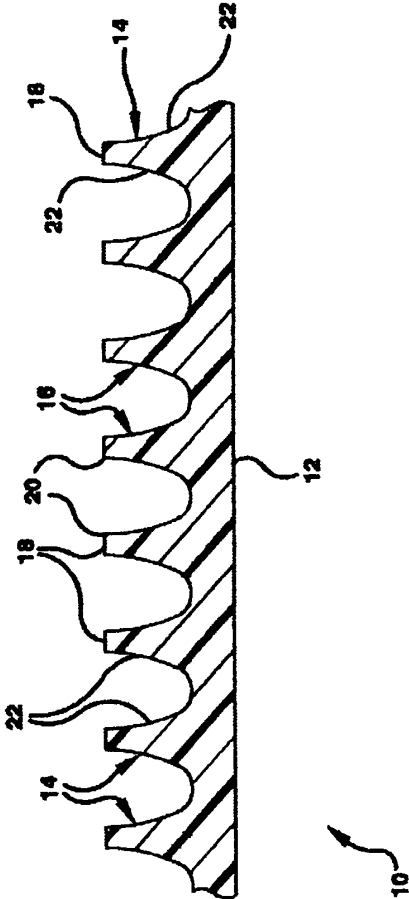


FIG-2A

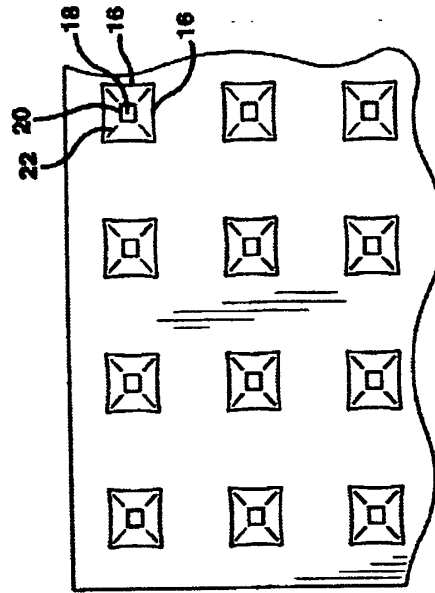


FIG-3

(53)

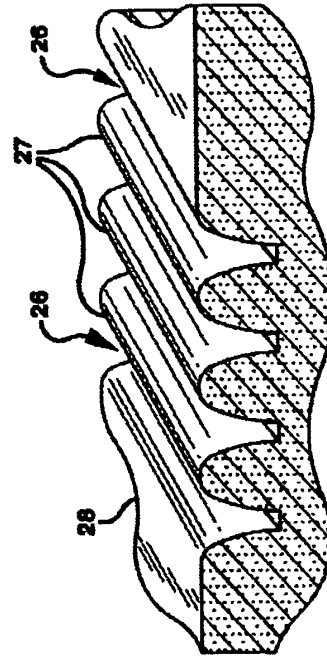


FIG-4

(54)

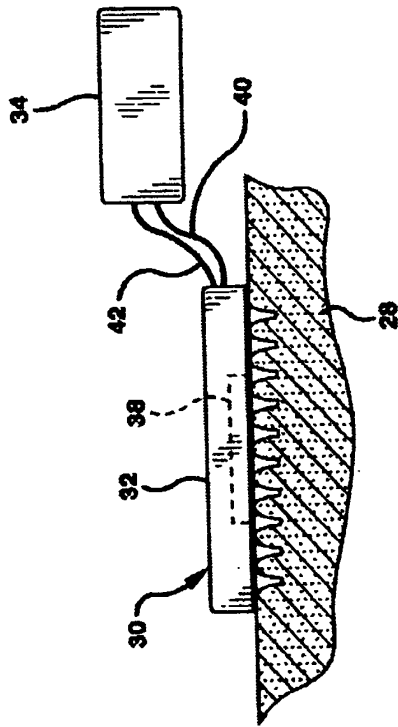


FIG-5

FIG-6

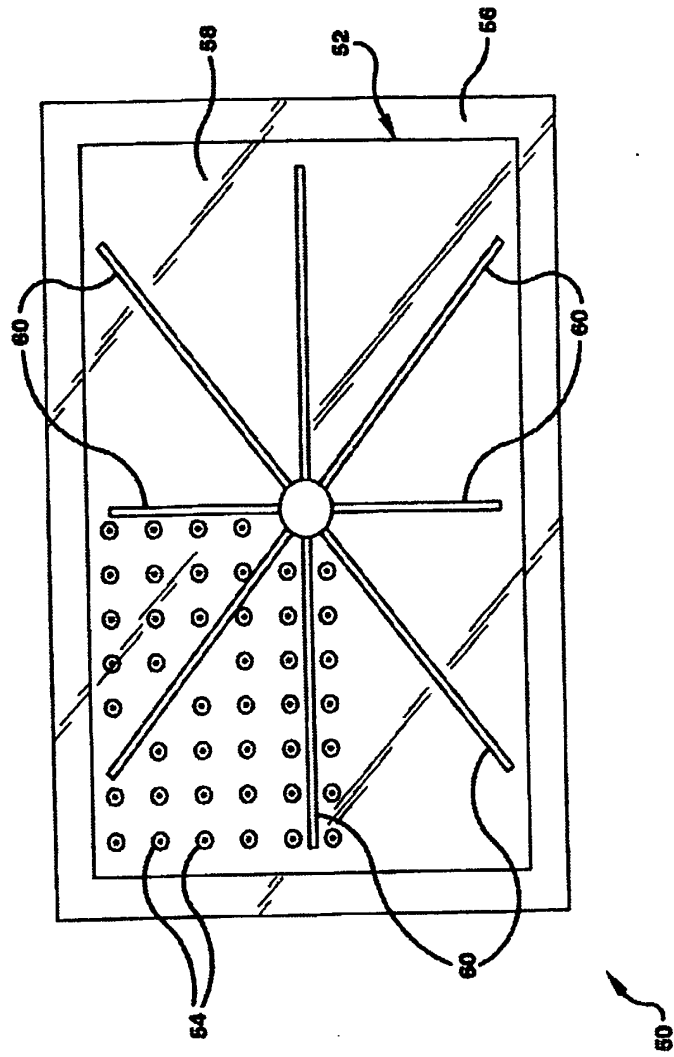
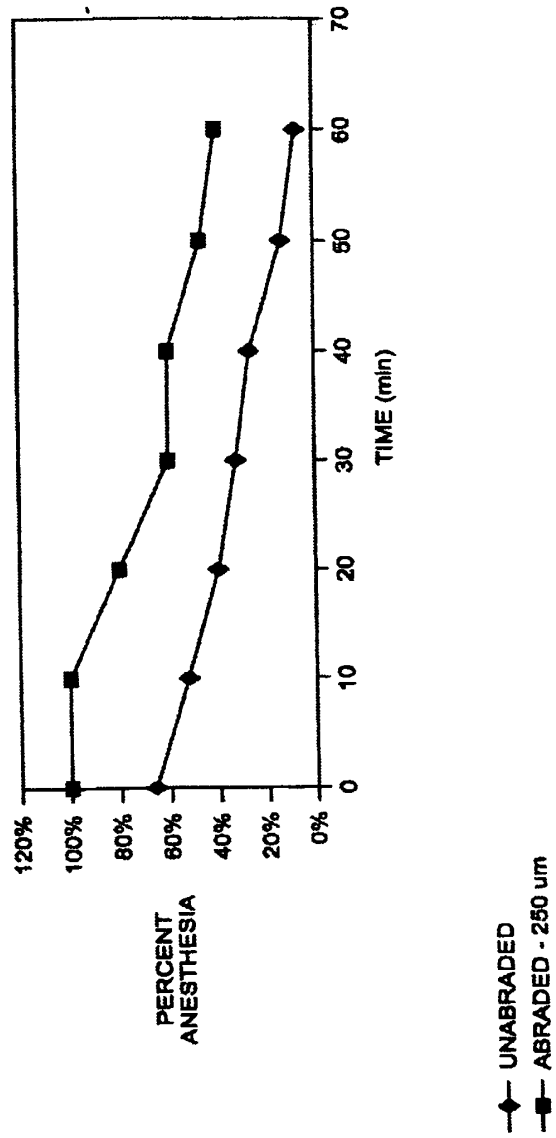
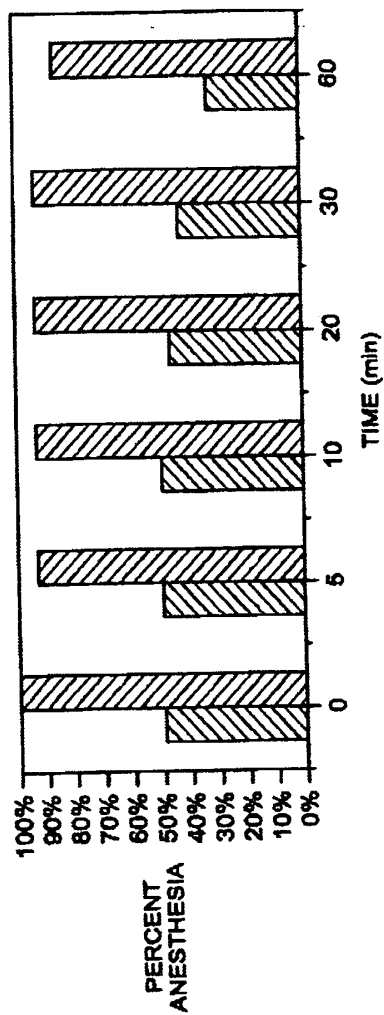




FIG-7 EMLA (1 hour) - UNABRADED VS ABRADED

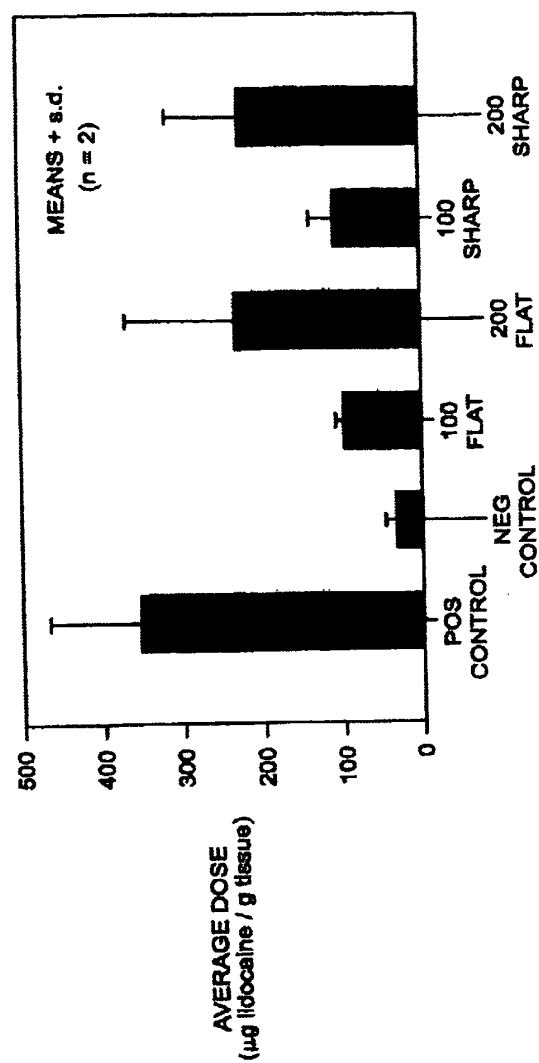


**FIG-8** 5 MINUTE NS APPLICATION - UNBRADED VS ABRADED



5 MINUTE UNBRADED  
5 MINUTE ABRADED - 200 um

FIG-9



**FIG-10** CURRENT EFFECTS. 4 VS 2 mA CURRENT. UNABRADED VS ABRADED

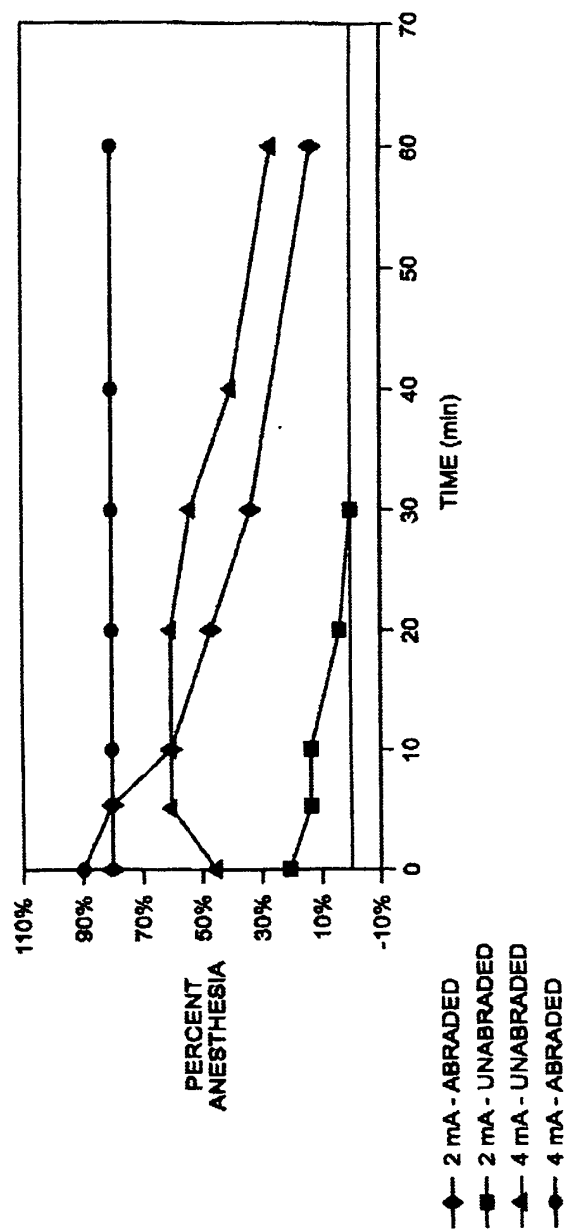
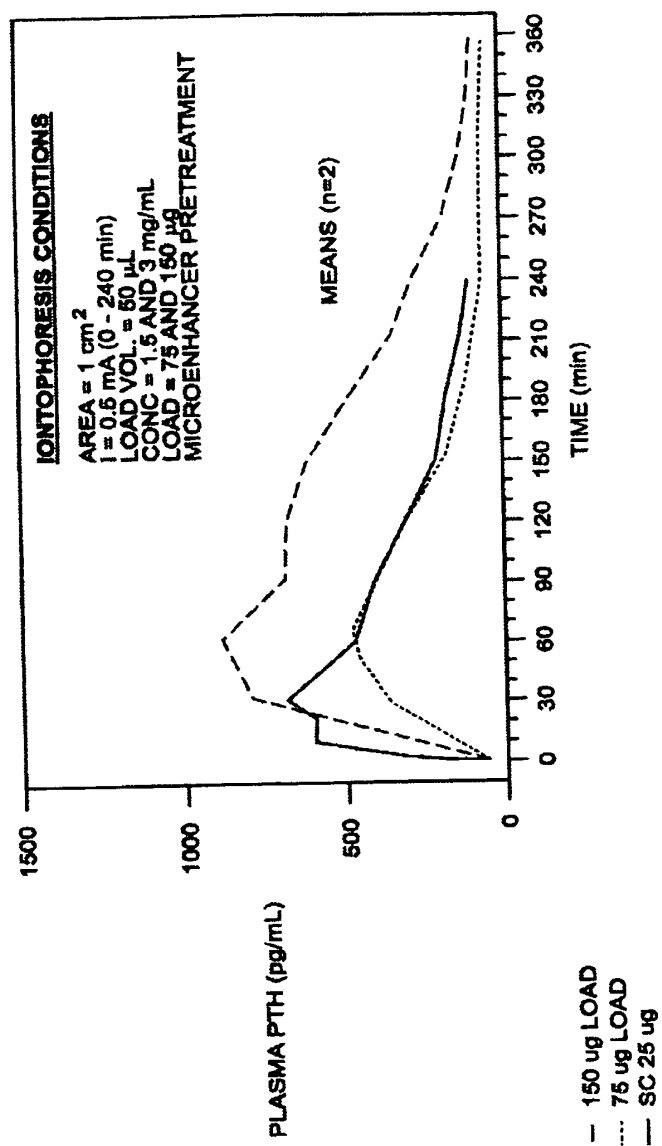
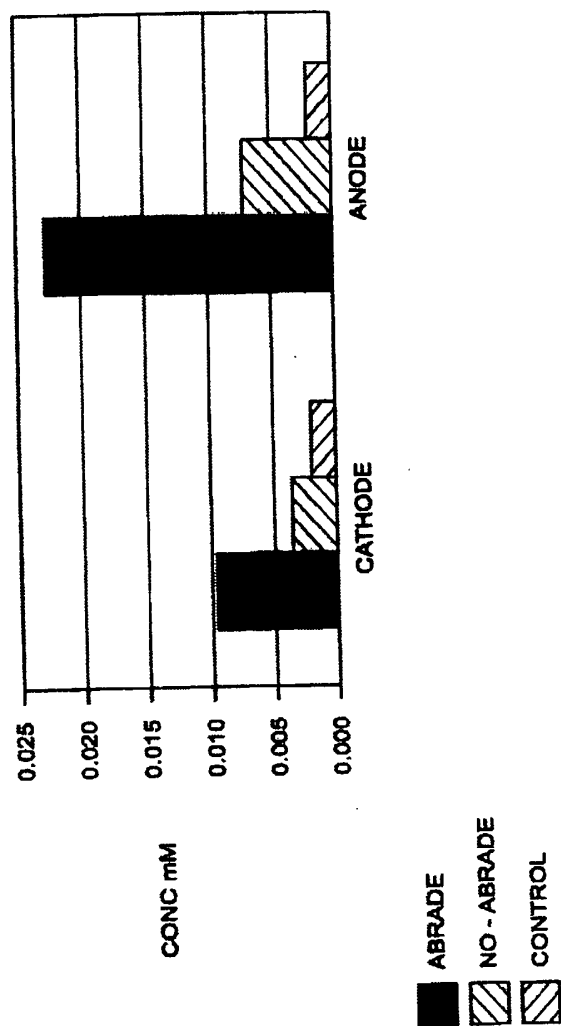


FIG-11



**FIG-12** EXTRACTION FROM PATCHES ISF



**1. Abstract**

A device includes a plurality of microneedles for abrading the stratum corneum of the skin to form a plurality of grooves in the tissue having a controlled depth and width. The microneedles have a length of about 5-250 microns and generally about 5-200 microns. The device is rubbed over the skin to prepare an abraded site after which a transdermal delivery or sampling device is applied to the abraded delivery site. The abrasion increases the permeability of the skin and the rate of delivery and extraction of a substance without pain or irritation to the patient.